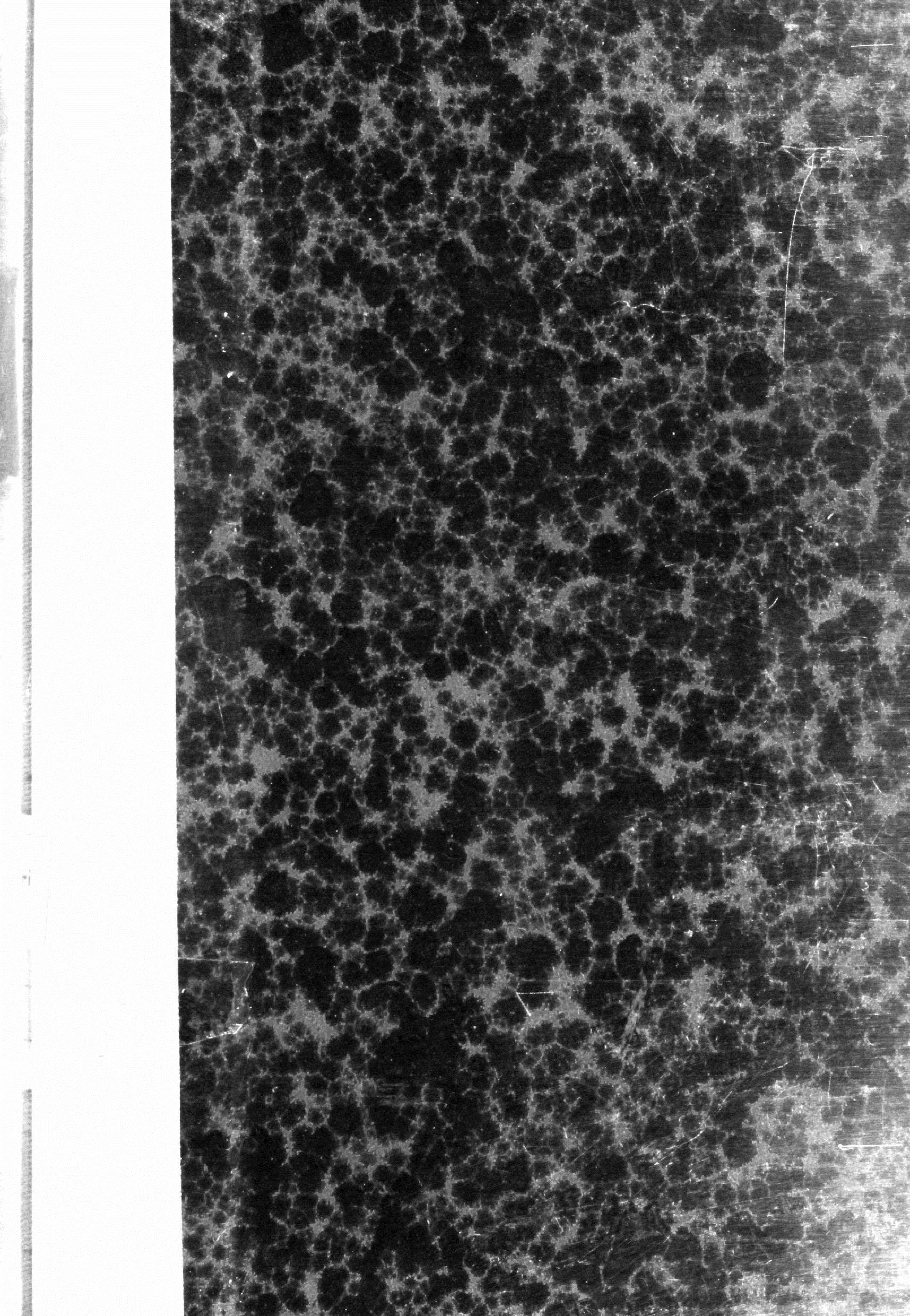


IL

POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA ED IGIENE

FONDATO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI FRANCESCO DURANTE



SEZIONE MEDICA

Vol. XXVIII — Anno 1921

ROMA

N. 14 - Via Sistina - N. 14

1921

COLLABORATORI EFFETTIVI

DELLA

SEZIONE MEDICA

Vol. XXVIII (1921)

Albertoni prof. Pietro, direttore della Clinica Medica della R. Università di Bologna. Pag. 49, 457.

Alessandrini dott. Paolo, libero docente, aiuto nell'Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 1.

Ancona dott. Giacomo, R. Istituto di Patologia Medica di Firenze. Pag. 185.

Basile dott. Carlo, D. T. M. R. C. P. H. S. London, libero docente, Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 211.

Boveri dott. Pietro, libero docente, Torino. Pag. 450.

Cantieri dott. Collatino, libero docente, medico primario nell'Ospedale Civile di Orbetello. Pag. 329.

Cassinis dott. Ugo, Tubercolosario Militare di Porta Furba (Roma). Pag. 43.

Civalleri dott. Alberto, libero docente, Ospedale Maggiore di S. Giovanni e della Città di Torino. Pag. 242.

Coda dott.ssa Maria, Istituto di Patologia Speciale Medica e di Clinica Medica Propedeutica della R. Università di Torino. Pag. 123.

Costantini dott. Fausto, libero docente, Manicomio Provinciale di Roma. Pag. 468.

Dagnini dott. Giovanni, assistente volontario nell'Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Bologna. Pagina 343.

D'Amato dott. Luigi, libero docente, aiuto nella I Clinica Medica della R. Università di Napoli. Pag. 413.

De Lisi dott. Lionello, libero docente, aiuto nella Clinica delle Malattie Nervose e Mentali della R. Università di Cagliari. Pag 484, 505.

Dumarest prof. F., direttore del Sanatorio Popolare Félix Mangin ad Hauteville (Ain). Pag. 12; 281.

Erede dott. Ugo, Istituto di Patologia generale della R. Università di Genova. Pag. 203.

Ferreri prof. Gherardo, direttore della Clinica Oto-rino-laringoiatrica della R. Università di Roma. Pag. 81.

Frontali dott. Gino, assistente nella Clinica Pediatrica del R. Istituto di Studi Superiori di Firenze. Pag. 301.

Fumarola dott. Gioacchino, libero docente, aiuto nella Clinica delle Malattie Nervose e Mentali della R. Università di Roma. Pag. 60.

Malan dott. Guido, aiuto, Ospedale Maggiore di S. Giovanni e della Città di Torino. Pag. 242.

Marcora dott. Ferruccio, libero docente, aiuto nella Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 365.

Marchesini dott. Rinaldo, libero docente, Roma. Pag. 546.

Meldolesi dott. Gino, assistente nella Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 390.

Parodi dott. Felice, libero docente, assistente nel Sanatorio Popolare Félix Mangin ad Hauteville (Ain). Pag. 12, 281.

Pastine dott. Cristoforo, libero docente, Istituto di Clinica Medica della R. Università di Genova. Pag. 239.

Paterni dott. Ludovico, degli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 353.

Pedrazzini dott. Francesco, libero docente, Istituto Anatomo-patologico dell'Ospedale Maggiore e Laboratorio di Fisiologia Sperimentale di Milano. Pag. 174, 221, 250, 310.

Pilotti dott. Giovanni, assistente nella Regia Clinica Psichiatrica e aiuto negli Ospedali di Roma. Pag. 137.

Riquier dott. Giuseppe Carlo, libero docente, aiuto nella Clinica delle Malattie Nervose e Mentali della R. Università di Sassari. Pag. 71.

Rodano dott. Francesco, assistente nell'Ospedale Maggiore di San Giovanni Battista e della Città di Torino. Pag. 32.

Sabatucci dott. Francesco, libero docente, Clinica delle Malattie Nervose e Mentali della R. Università di Roma. Pagina 233.

Sanguinetti dott. Angelo, assistente nell'Istituto di Clinica Medica della R. Università di Bologna. Pag. 97.

Silvestri dott. Silvestro, assistente nel Regio Istituto di Clinica Medica della Regia Università di Roma. Pag. 529.

Villa dott. Luigi, Clinica Medica della Regia Università di Pavia. Pag. 438.

Zuccòla dott. Pier Francesco, libero docente, primario nell'Ospedale Civile di Cuneo. Pag. 156.

Indice alfabetico delle memorie originali pubblicate nell'anno 1921 sulla *Sezione Medica del* " POLICLINICO „

Vol. XXVIII (1921)

Anno XXVIII Roma 1° Gennaio 1921 Vol. XXVIII-M (fasc. 1)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
DIRETTA DAL
Prof. VITTORIO ASCOLI
Direttore della R. Clinica Medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO:

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. Vittorio Ascoli

Rapporti tra tubercolosi polmonare infantile e tubercolosi degli adulti nel quadro radiologico

per il dott. Paolo Alessandrini, aiuto libero docente

Nell'epoca in cui era vivo il dibattito tra l'origine inalatoria e l'origine intestinale della tubercolosi umana, il Kuess, sezionando i polmoni dei bambini, osservò con frequenza un piccolo nodulo fibroso (talora caseoso o calcificato) di regola sottopleurico, accompagnato da risentimento delle glandole regionali corrispondenti, che istologicamente presentava i caratteri di un processo tubercolare e che definì «il focolaio iniziale della tubercolosi polmonare», dando la prova anatomica dell'origine inalatoria di una gran parte delle tubercolosi polmonari. Talora, invece di un focolaio unico, osservò più focolai vicini ed eccezionalmente distanti l'uno dall'altro.

Le dimensioni di questi focolai iniziali vanno da una testa di spillo ad una nocciuola. La sede più frequente è rappresentata dai lobi inferiori. La pleura nel punto corrispondente è ispessita, spesso aderente; questo fatto è perciò un criterio di orientamento per la ricerca dei noduli. La partecipazione del processo non si arresta per lo più alle glandole linfatiche regionali, ma spesso viene colpito il sistema linfatico del mediastino, barriera questa che il bacillo solo eccezionalmente supera. La lesione delle glandole spesso è più evidente di quella polmonare e perciò ci guida nella ricerca del focolaio

primitivo. Questa associazione costante tra focolaio polmonare e adenopatia fu elevata a legge dal Parrot (1876). Le vie linfatiche tra focolaio primitivo e ganglio restano per lo più integre; la diffusione si verificherebbe tanto lungo i linfatici pleurici che peribronchiali.

L'Albrecht confermò anche negli adulti il fatto constatato dal Kuess nei bambini ed osservò spesso accanto a lesioni apicali la presenza di un focolaio antico infantile. Egli studiò istologicamente la struttura del focolaio iniziale e vi riscontrò i residui del bronchiolo; osservò spesso un accenno a diffusione locale sotto forma di tubercoli miliari. Studiò inoltre la sede e il numero dei focolai e notò che quando hanno raggiunto una certa dimensione (per esempio, come una ciliegia) possono fluidificarsi al centro e dar luogo a una piccola caverna.

Il Foedisch in 50 casi di lesioni tubercolari delle glandole peribronchiali riscontrò il focolaio polmonare primitivo: il Sigg anche lo notò, se non costantemente, in un gran numero di casi; il Birch-Hirschfeld, il Naegeli e il Winkler lo videro mancare solo raramente.

Il lavoro però più completo sull'argomento è quello del Gohn e ne riferirò in breve le conclusioni. Egli ha praticato 170 autopsie di bambini morti per le più svariate affezioni ed ha riscontrato il focolaio primitivo costantemente: in 123 casi unico, in 25 doppio; in 11 casi ha riscontrato tre focolai, in 5 casi quattro e in 6 casi più di quattro. Nei casi di focolai multipli ha notato che essi erano o tutti della stessa età o appartenevano a periodi diversi; quindi qui uno solo doveva essere il focolaio primitivo e gli altri dovevano rappresentare o una diffusione secondaria o reinfezioni. Le dimensioni riscontrate dal Gohn vanno da una capocchia di spillo a una nocciuola; essi o sono in stadio di caseificazione (con o senza fluidificazione) o di fibrificazione o di calcificazione. Egli ha notato che sotto all'anno di età prevalgono le forme con tendenze al disfacimento o alla diffusione per contiguità; sopra ai due anni prevalgono le forme guarite.

Le alterazioni pleuriche possono considerarsi costanti e tanto più manifeste quanto più il focolaio è superficiale. Si tratta per lo più di aderenze pleuriche, che spesso ci guidano nella ricerca del focolaio.

La sede più frequente è a destra (3:2); in ordine decrescente seguono il lobo superiore destro, il superiore e inferiore sinistro, l'inferiore destro e il lobo medio. La faccia polmonare preferita è l'anteriore nei lobi superiori, la posteriore ed inferiore nei lobi inferiori. Per lo più il focolaio è distante dall'ilo, però spesso è in prossimità di esso.

Partecipazione dei gangli esiste costantemente dal lato del focolaio polmonare; se si osservano adenopatie dal lato opposto, esse sono sempre meno estese e meno avanzate di quelle dello stesso lato. Nei focolai del lobo inferiore e medio si trovano alterazioni dei gangli tracheo-bronchiali inferiori (della biforcazione); in quelli del lobo superiore, alterazioni dei gangli tracheo-bronchiali superiori. La prima tappa è però costituita dai gangli bronco-polmonari corrispondenti (gangli dell'ilo).

Di regola il focolaio polmonare si trova in un periodo più avanzato di evoluzione del focolaio gangliare. « Questo fatto, come pure i caratteri della distribuzione, dimostrano che l'infezione ha seguìto la via centripeta e non l'inversa ». Il trovare talora un focolaio gangliare più esteso non contraddice la legge suddetta, giacchè il ganglio costituisce una specie di vivaio in cui si arrestano i bacilli che continuamente arrivano dal focolaio.

Non sempre il processo si può seguire fino ai gangli tracheo-bronchiali, ma spesso si arresta ai gangli intrapolmonari.

Nei bambini l'evoluzione ulteriore del processo può avvenire o per contiguità o per via ematogena.

Il lavoro del Gohn è stato ripreso recentemente da un anatomo-patologo americano, l'Opie, che ha inaugurato il metodo radiologico per lo studio delle questioni anatomiche. Egli, dopo avere estratto i polmoni dai cadaveri, ne pratica l'esame radiografico, e, in base ai risultati di questo orienta le sue sezioni. Egli così distingue nei polmoni degli adulti due tipi di lesioni tubercolari: 1° tubercolosi a focolaio (*focal tuberculosis*) o residui dell'infezione infantile, costante negl'individui che hanno superato il 70° anno; 2° tubercolosi apicale: questa comincia a comparire verso l'11° anno e va aumentando di frequenza coll'età. « Essa è caratterizzata dall'assenza di adenopatia secondaria; ha una grande tendenza alla formazione di tessuto fibroso e, a differenza della forma infantile, ha scarsa tendenza alla diffusione miliare ».

Altri caratteri differenziali sono: 1° che la forma infantile colpisce spessissimo i lobi inferiori; 2° che essa, mentre nei primi due anni ha un decorso progressivo, dopo il secondo anno ha di regola tendenza a guarire con formazione di un focolaio di sclerosi o di calcificazione. La tubercolosi degli adulti invece tende a diffondersi in modo cronico verso l'apice.

Un fatto importantissimo nella tubercolosi a focolaio è che il risentimento gangliare è sempre meno accentuato man mano che dal secondo anno si procede al ventesimo. Quindi dall'estensione dell'adenopatia si può arguire in qualche modo l'epoca in cui l'infezione è avvenuta.

Il focolaio di Kuess è stato potuto dimostrare anche in vita nei bambini mediante l'esame radiologico dal Simon e Rach. Il Rach ritiene che la diagnosi di focolaio primitivo può farsi nei bambini con grande verosimiglianza quando essi presentino cutireazione positiva e lascino riconoscere ai raggi X un'ombra che arriva fino alla dimensione di un fagiuolo, molto opaca, a margini netti, isolata, lóntana dall'ilo, accompagnata per lo più da alterazioni delle glandole linfatiche ilari. I focolai vicino all'ilo difficilmente si potrebbero distinguere in base all'esame radiologico dai gangli ilari o intrapolmonari.

La tubercolosi apicale comincierebbe, secondo Henoch, verso il 6°-7° anno di età; secondo il Ribbert nella pubertà.

Mancavano finora ricerche sistematiche radiologiche sulla dimostrazione del focolaio primario nelle radiografie degli tdulti e sugli eventuali rapporti colla forma apicale della tubercolosi. Disponendo di un ricchissimo materiale radiografico (circa dodicimila lastre) del torace d'individui normali o affetti da tubercolosi polmonare, ho prestato particolarmente attenzione allo studio

del focolaio primario, ricorrendo, quando mi è stato possibile, anche al controllo d' autopsia. Basandomi per la sua identificazione sui criteri anatomici suesposti, ho potuto osservarlo in un gran numero di casi. Naturalmente nelle radiografie *in vivo* non potevo attendermi la costanza riscontrata dall'Opie, giacchè la porzione retrodiaframmatica e retrocardiaca sfugge all'indagine radiologica, adoperando specialmente raggi molli per l'esame, come si suole praticare per le radiografie del torace; inoltre spesso la sovrapposizione di varie ombre situate in piani diversi impedisce d'isolare il focolaio primario, specialmente quando non è calcificato. Perderebbe perciò qualunque valore riportare dati statistici, sia sulla frequenza, sia sulla distribuzione di esso.

Su lastre ben *contrastate* è sorprendente la frequenza con cui si osservano ombre riferibili a tale processo, che è necessario poter identificare in ogni caso così per lo speciale valore diagnostico come prognostico che ad esso va attribuito.

Quale criterio d'identificazione radiologica io mi sono servito specialmente di quello messo in rilievo dal Ghon e Opie, della coesistenza cioè di un'adenopatia nella regione ilare corrispondente. La constatazione di adenopatie sicuramente tubercolari a carico dell'ilo ci farà così dare importanza ad ombre che ad un esame superficiale potrebbero passare inosservate.

Dalla massima parte dei radiologi si è esagerato nel dare eccessiva importanza all'ilo, considerando ogni ispessimento delle ombre ilari come dovuto ad adenopatie tubercolari. L'interpretazione del quadro dell'ilo patologico esige una grande ponderazione; la facilità con cui si fa diagnosi di adenopatia ilare tubercolare ha provocato un giusto senso di diffidenza da parte di molti autorevoli anatomo-patologi verso la radiologia quale interprete dello stato anatomico del torace.

In realtà nell'interpretazione del quadro radiologico ilare esistono numerose cause di errore, anche se il nostro giudizio si basa non su di un semplice e fuggevole esame radioscopico, ma su lastre ben *dettagliate*. Spessissimo processi polmonari o pleurici, situati in piani diversi all'ilo, ma proiettati a livello di esso, vengono interpretati come alterazioni dei gangli dell'ilo. Una causa di errore frequente è costituita dalle ombre dei vasi sanguigni o dei bronchi ripieni di secreto, decorrenti per un certo tratto nella direzione dei raggi. Alcune volte tali ombre si osservano anche a distanza dall'ilo in pieno campo polmonare, come nella fig. 2 nel polmone di sinistra; in tali casi però la loro interpretazione è più facile: spostando l'ampolla nell'esame radioscopico, si vedono scomparire. Esse sono molto accentuate nei polmoni da stasi.

Un altro preconcetto che ostacola una obbiettiva valutazione del quadro radiologico ilare è dato dal voler considerare ogni ganglio identificabile radiologicamente come di natura tubercolare. La mia esperienza, basata oltre che sull'esame radiologico e clinico, anche sui controlli di autopsia, mi ha dimostrato che esistono ombre ilari per la forma riferibili ad adenopatie, determinate da iperplasie gangliari che risultarono però indenni da processi tubercolari all'esame microscopico.

Adenopatie ilari radiologicamente identificabili possono essere dovute ad antracosi, a morbillo, a polmonite, a influenza, a sifilide. Ogni volta però che

l'ombra è molto circoscritta, di un grado di opacità quasi uguale a quello dell'ombra cardiaca o costale, si può ammettere con quasi assoluta certezza un processo di caseosi o di calcificazione gangliare; la constatazione di una calcificazione ilare ha una grande importanza, perchè dagli studi istologici di Beitzke può essere considerata come dovuta quasi sicuramente ad un processo tubercolare.

Oltre ai caratteri suddetti, esistono altri dati puramente morfologici che, in base alla mia esperienza, dimostrano la natura tubercolare del processo. Un tipo tubercolare caratteristico dell'adenopatia è costituito dall'aspetto moriforme. A conferma di ciò dispongo di vari reperti di autopsia, il cui esame istologico fu praticato dal compianto prof. Fulci. Nel quadro radiologico il ganglio risulta dissociato in piccoli focolai opachi della grandezza di una capocchia di spillo, di contorni più o meno netti a seconda che si tratti di forme caseificate o calcificate; spesso all'esterno del ganglio esiste un cercine opaco. Nelle radiografie qui riportate la struttura moriforme risulta nelle figure 1, 3, 4, 6, 7, 10. La loro struttura spesso spicca anche in mezzo a ombre diffuse. Con grande frequenza nelle forme avanzate di tubercolosi si osservano connessioni col processo apicale (fig. 7, 10). L'esame istologico di tali gangli dimostra che ognuno dei granuli è costituito da vari tubercoli anatomici in caseificazione totale o parziale, spesso infiltrati da sali di calcio.

Il carattere fondamentale di un focolaio primitivo è la presenza di una adenopatia tipica tubercolare nella regione ilare corrispondente. Per lo più tra focolaio primitivo e ganglio non si riscontrano connessioni visibili radioscopicamente (fig. 1, 3, 5, 7, 9), al contrario di quello che si vede tra ganglio e processi apicali (fig. 8, 10); altre volte sono evidenti le connessioni tra processo primario e ganglio (fig. 2, 4).

L'aspetto radiologico del focolaio primario è quello di una ombra piccola, molto opaca, a margini netti; caratteri questi che parlano per un processo di calcificazione (fig. 1, 2, 3, 4, 9). La forma è per lo più rotondeggiante; esistono però casi in cui si ha un aspetto irregolare (fig. 5, 6, 7). Le dimensioni vanno da una capocchia di spillo a una grossa lente. Per le ragioni già accennate noi non abbiamo potuto fare statistiche esatte sulla distribuzione; ne abbiamo osservato con relativa frequenza la loro sede apicale e sottoapicale (fig. 5, 6) e non è da escludere che in tali casi esso debba alcune volte corrispondere ai focolai descritti anatomicamente dal Birch-Hirschfeld come focolai iniziali della tubercolosi degli adulti.

Il focolaio iniziale, specialmente se non calcificato, sfugge spesso all'indagine radiologica; quando perciò si constatano gangli tubercolari ilari, specialmente se calcificati, è opportuno fissare l'attenzione sulla zona polmonare corrispondente al ganglio e dar valore a piccole zone opache, che altrimenti passerebbero inosservate. Spesso però, nonostante la più accorta osservazione, il focolaio iniziale si vede mancare; l'adenopatia sola dimostra che l'infezione tubercolare è avvenuta; essa può considerarsi come l'« equivalente primario » del processo tubercolare. L'associazione nel quadro radiologico del focolaio primario e dell'adenopatia la definisco col Ranke: « complesso primario ».

Nei casi di tubercolosi primaria, oltre al ganglio omolaterale esistono spesso alterazioni morfologiche dei gangli del lato opposto, dimostrabili radiologicamente (fig. 7, 10), talora anzi sono molto più evidenti di quelle omolaterali (fig. 6).

Le adenopatie più manifeste sono le ilari: non raramente si osservano alterazioni anche dei gangli intrapolmonari, così da risultare un aspetto a corona di rosario (fig. 1, 4, 7). I focolai primari possono essere anche multipli (fig. 4, 5, 8, 10).

Spessissimo il focolaio primario o il complesso primario costituisce l'unica manifestazione della infezione tubercolare (fig. 1, 2, 3, 5, 6); altre volte coesiste coi segni di una tubercolosi apicale (fig. 4, 7, 8, 9, 10). In alcuni casi non si osservano radiologicamente manifestazioni tipiche a carico dell'ilo, ma il processo si arresta ai gangli intrapolmonari.

In molte forme di tubercolosi polmonare grave ho osservato la mancanza delle manifestazioni infantili; però spesso il processo infantile può passare inosservato per la presenza di ombre estese confluenti che ne impediscono l'identificazione. In un gran numero di casi gravi, anche mortali, ho potuto distinguere il processo infantile accanto alle manifestazioni essudative (fig. 8, 9, 10). Quindi l'affermazione dell'Opie, che la gravità della tubercolosi degli adulti dipende per lo più dall'assenza del processo infantile, non risulta, almeno in buona parte dei casi da me osservati, fondata. Dallo studio delle lastre da me esaminate risulta però non dubbio, in moltissimi casi, che il processo secondario di tubercolosi polmonare è molto meno esteso dal lato del complesso primario che dal lato opposto; e mentre nel polmone dello stesso lato prevalgono le manifestazioni interstiziali, nel polmone controlaterale prevalgono i fatti gravi essudativi. Questa naturalmente non è la regola, ma la frequenza con cui il fatto si riscontra è tale da far pensare che il lato primitivamente colpito, o per condizioni meccaniche o di altra natura, goda di una certa immunità per forme essudative gravi (fig. 8, 9).

Le recenti ricerche anatomiche e radiologiche verrebbero così a mettere in luce il processo tubercolare sotto un nuovo punto di vista. Esisterebbe così una qualche analogia tra infezione tubercolare e infezione sifilitica. Dopo l'inoculazione si formerebbe cioè una lesione che tende a guarire; da qui il processo si trasporta nelle glandole linfatiche regionali, dove è in condizione di restare per lungo tempo latente; esisterebbero poi manifestazioni tardive rappresentate dalla forma apicale della tubercolosi polmonare. La radiologia ha creato il quadro della tubercolosi ilare, che la clinica comprendeva in gran parte nelle forme pretubercolari. La regione dell'ilo polmonare quindi è venuta assumendo una grande importanza nel problema della tisiogenesi. Essa rappresenta in qualche modo « lo specchio delle alterazioni polmonari infantili », giacchè queste all'indagine radiologica spesso sfuggono.

La sede dei gangli ilari lesi c'indica anche il punto in cui la localizzazione polmonare primitiva è avvenuta. I gangli linfatici polmonari infatti, secondo Sukiennikow, si distinguono in tracheo-bronciali superiore (paratracheali o tracheo-bronchiali secondo la classificazione di Bartel), in tracheo-bronchiali

inferiori (gangli della biforcazione) e in broncopolmonari (polmonari e ilari). I vasi linfatici dell'apice decorrono medialmente fino alla regione dell'ilo e i rami collettori sono situati nella regione paravertebrale; essi sboccano nei gangli linfatici ilari superiori; i vasi linfatici delle parti superiori e medie dei polmoni vanni di regola ai gangli ilari a diversa altezza. I vasi linfatici delle parti medie e inferiori dei polmoni vanno anzitutto ai gangli della biforcazione; questi risaltano solo nelle radiografie oblique, non sono visibili nelle ordinarie radiografie frontali perchè coperte dall'ombra cardiaca: essi però non hanno importanza nello studio delle forme apicali della tubercolosi. Per uno studio completo delle manifestazioni infantili della tubercolosi sarebbe indispensabile la loro esatta identificazione data la frequenza con cui la manifestazione iniziale colpisce i lobi inferiori, come risulta dalle osservazioni di Ghon.

Lo studio dettagliato dei linfatici polmonari e delle loro connessioni è ancora incompleto; quello che risulta in modo sicuro dalle ricerche di Most e Ghon, è che determinate zone polmonari corrispondono dal punto di vista della distribuzione linfatica a determinati gangli ilari; i vasi linfatici decorrerebbero insieme ai bronchi e ai vasi e nel loro decorso sarebbero intercalati piccoli accumuli linfatici che aumentano d'importanza man mano che ci avviciniamo verso l'ilo; essi rappresenterebbero in qualche modo stazioni intermedie (gangli polmonari). I varî territori linfatici per lo più non comunicherebbero tra loro. Le vie efferenti dei gangli ilari e di quelli della biforcazione immetterebbero più o meno direttamente a destra nel tronco bronco-mediastinico che si versa nell'anonima, a sinistra nel dotto toracico.

La constatazione di adenopatie tubercolari isolate, specialmente se calcificate, come pure di alterazioni riferibili al focolaio primario nel quadro radiologico degli adulti ha poca importanza e dal punto di vista patologico occupa un posto a sè; l'importante dal punto di vista pratico è lo stabilire se radiologicamente è possibile accertare o un risveglio di un processo antico o l'esistenza di un processo recente, evolutivo, indipendentemente da dati clinici e sierologici.

Esistono criteri radiologici che parlino per un processo attivo, evolutivo? Consideriamo il caso di una invasione del polmone di un processo infantile arrestato temporaneamente nelle glandole dell'ilo, perchè più semplice.

Il processo tubercolare coll'invasione del polmone tende a ridurne la superficie respiratoria, sostituendo tessuto di granulazione compatto a tessuto polmonare aereato; è naturale quindi che fin dai primi suoi stadi determinerà nella zona invasa una diminuzione della trasparenza normale radiologica. Data la tendenza del processo a diffondersi verso l'apice, il sintoma radiologico iniziale descritto dagli autori nell'epoca puramente radioscopica dell'indagine è costituito da una diminuzione di trasparenza di un apice, sintoma che spessissimo si è dimostrato fallace per le numerose cause di errore a cui è soggetto. I progressi della tecnica radiografica hanno messo in evidenza una struttura polmonare, e la tendenza della diagnostica moderna è di basarsi sulle minime modificazioni di essa nella diagnosi della tubercolosi iniziale. Data la variabilità della struttura a seconda della tecnica adoperata, è necessario *standardizzare* la tecnica, almeno per la diagnosi delle forme iniziali di tubercolosi, giac-

chè nulla è più dannoso nella diagnostica radiologica che un semplicismo, che considera ogni ispessimento della trama polmonare, specialmente se diretto verso l'apice, come di natura tubercolare. Ispessimenti peribronchiali della zona apicale e sottoapicale si sono dimostrati, anche in esami istologici, privi di caratteristiche di lesioni tubercolari. Questo semplicismo ha creato una giustificata diffidenza da parte di molti anatomo-patologi.

La trama polmonare dal lato dell'adenopatia è spesso più manifesta (fig. 2, 3, 4) che dal lato sano, e bisogna guardarsi dal considerare tale dato radiologico come espressione di una infiltrazione tubercolare, quando manchino i caratteri che considero tipici della peribronchite tubercolare; come ho dimostrato in precedenti lavori, la caratteristica dell'infiltrazione tubercolare sarebbe data da una struttura « granulosa », che ricorda nell'insieme il disegno dei cilindri granulosi urinari. Altri tipi d'infiltrazione che si osservano colla tecnica da me adoperata sono costituiti dalla « varicosa » e dalla « moniliforme ». Questa ultima è la meno caratteristica di un processo tubercolare, giacchè s'incontrerebbe nelle più svariate condizioni patologiche, e tra le altre, nei casi di estese adenopatie, dallo stesso lato di queste. Io considero tale ispessimento polmonare come l'espressione di disturbi della circolazione linfatica e venosa nel territorio corrispondente ai gangli colpiti. Con probabilità si stabilisce cioè nei polmoni, e nei lobi inferiori specialmente, lo stesso fatto che osserviamo negli arti dopo estese adenopatie alla loro radice; ciò tanto più facilmente può aver luogo, in quanto, come ha dimostrato il Most, le anastomosi tra i varî territori polmonari non sono molto estese. Questi processi costituiscono forse la base anatomica di molte forme di bronchite cronica dei pretubercolosi, che di regola non evolvono verso una tubercolosi polmonare.

Ad ogni modo l'interpretazione delle forme iniziali, interstiziali di tubercolosi polmonare presenta dal punto di vista radiologico difficoltà non lievi, anche perchè il reperto negativo degli sputi non ha permesso di stabilire con sicurezza i tipi radiologici caratteristici. La conoscenza invece delle forme più avanzate di tubercolosi polmonare è meglio definita radiologicamente. Il loro studio permette di stabilire con esattezza la topografia e l'estensione delle lesioni e permette di seguirne il loro decorso, ed ha aperto nuovi orizzonti all'oscuro problema della tisiogenesi.

Il Koch fu il primo che pose la base sperimentale di tale problema. Egli infatti trovò che se s'inocula una cavia sana sottocute con una cultura pura di bacilli tubercolari, di regola la ferita si chiude nei primi giorni, però al punto d'inoculazione si forma dopo 10-14 giorni un nodulo duro che ben presto si ulcera e contemporaneamente si ha una partecipazione delle glandole linfatiche regionali. Se l'animale non muore e dopo 4-6 settimane s'inocula di nuovo una cultura, subito al secondo giorno si forma un nodulo duro che si necrotizza e viene eliminato lasciando un'ulcera superficiale, che di regola guarisce rapidamente. « Manca qualunque reazione delle stazioni glandolari corrispondenti ». Quindi la malattia in atto ostacola la produzione di una seconda infezione.

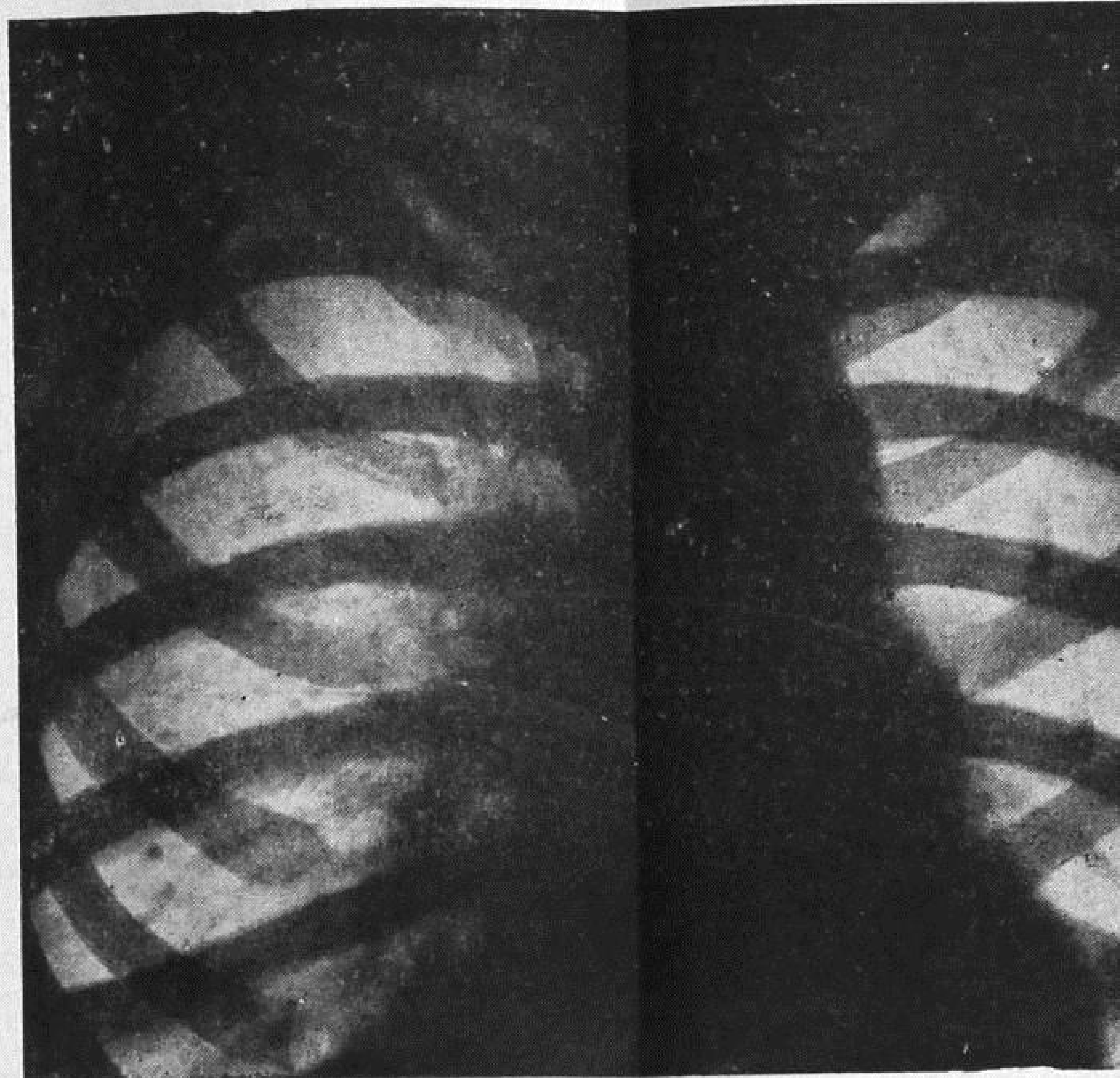


Fig 2.

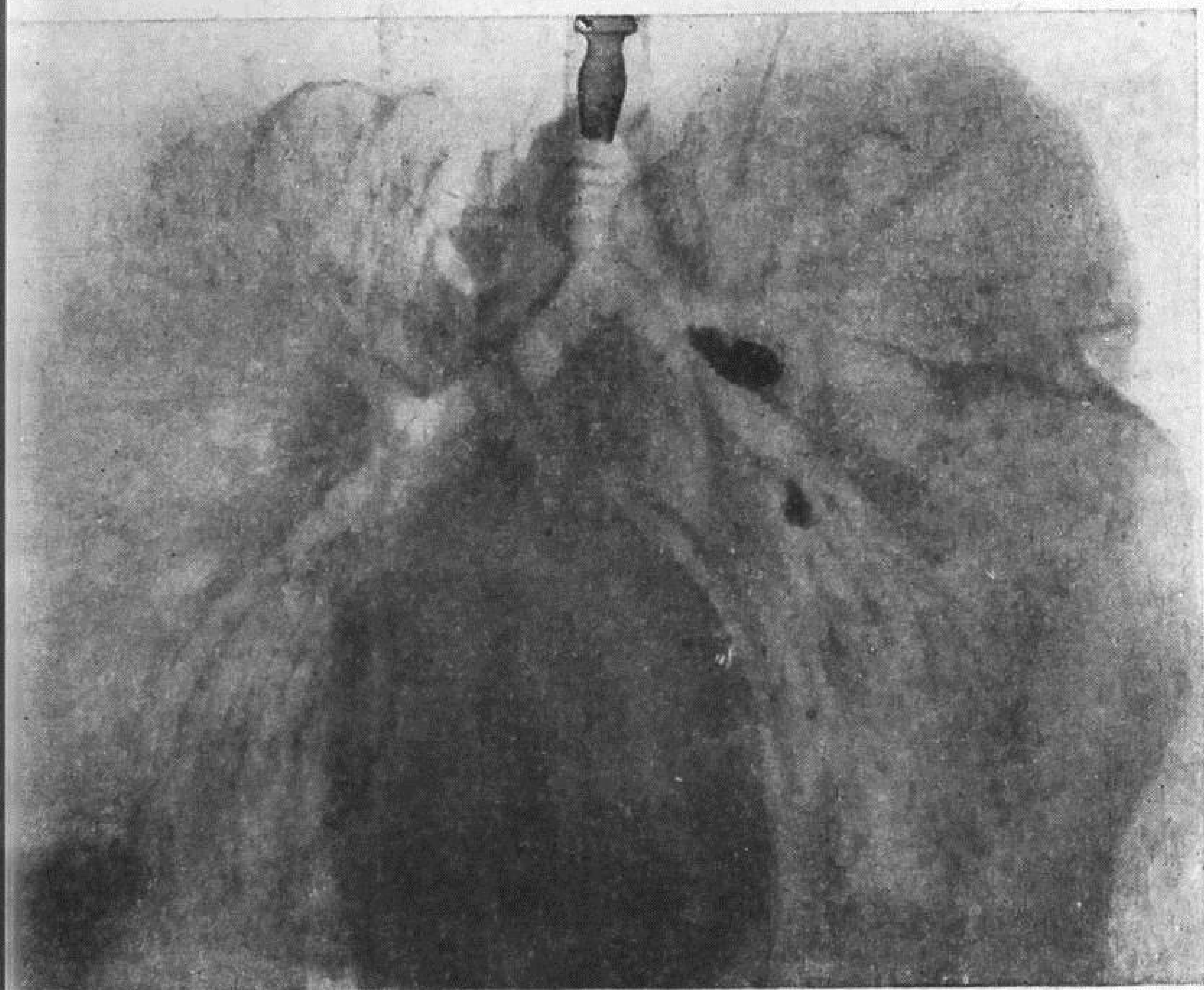


Fig 1

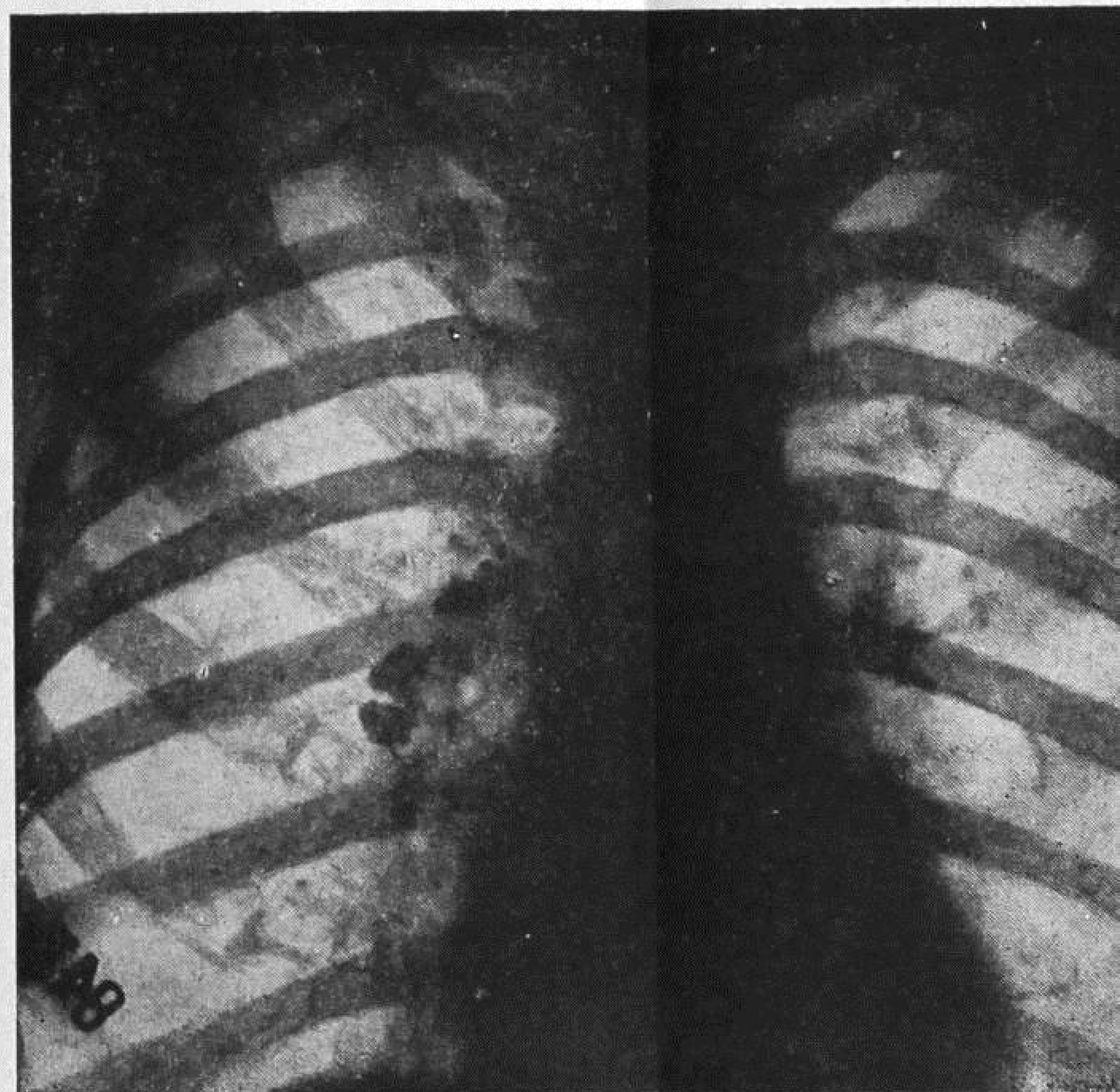
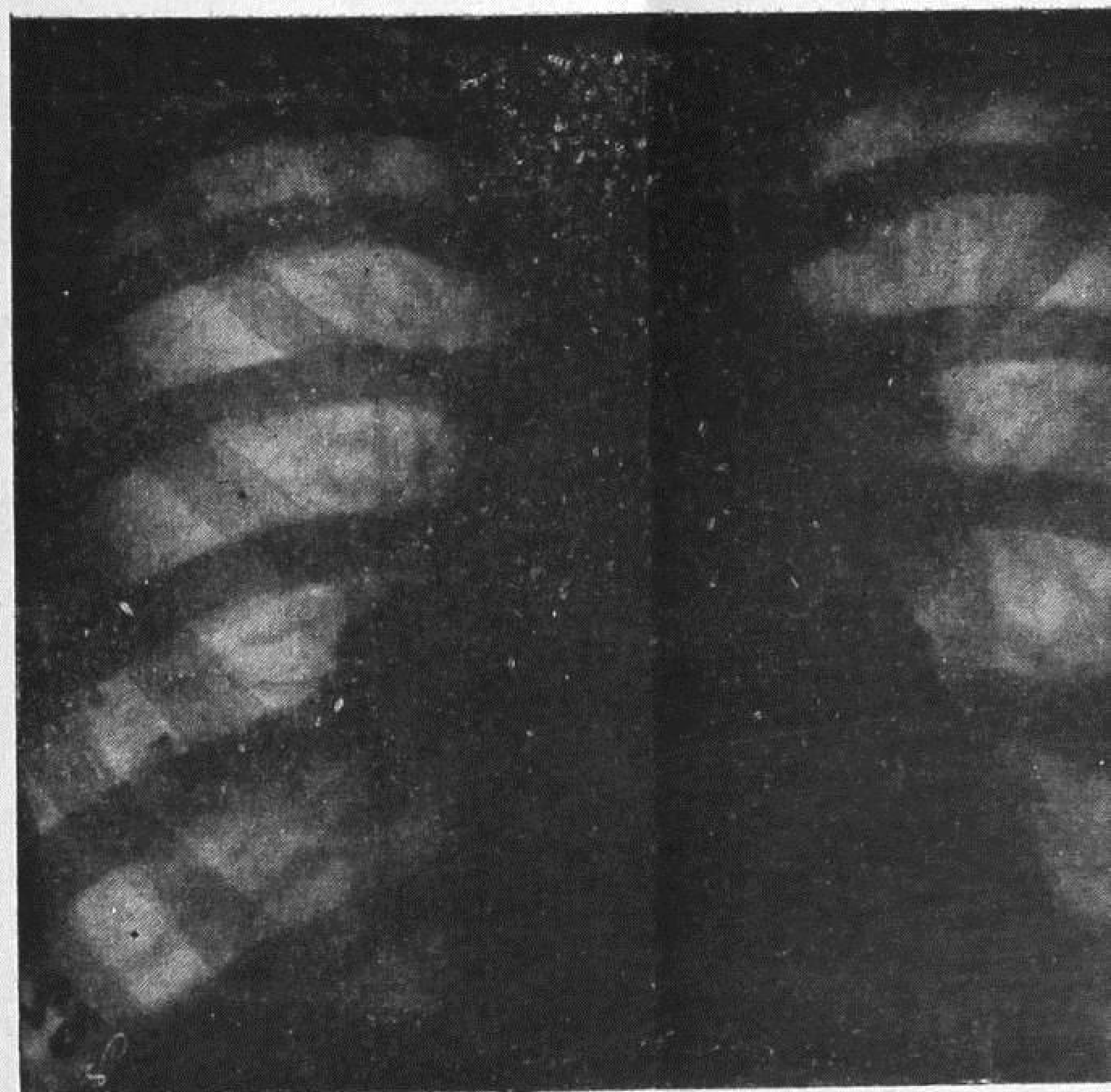


Fig 3.



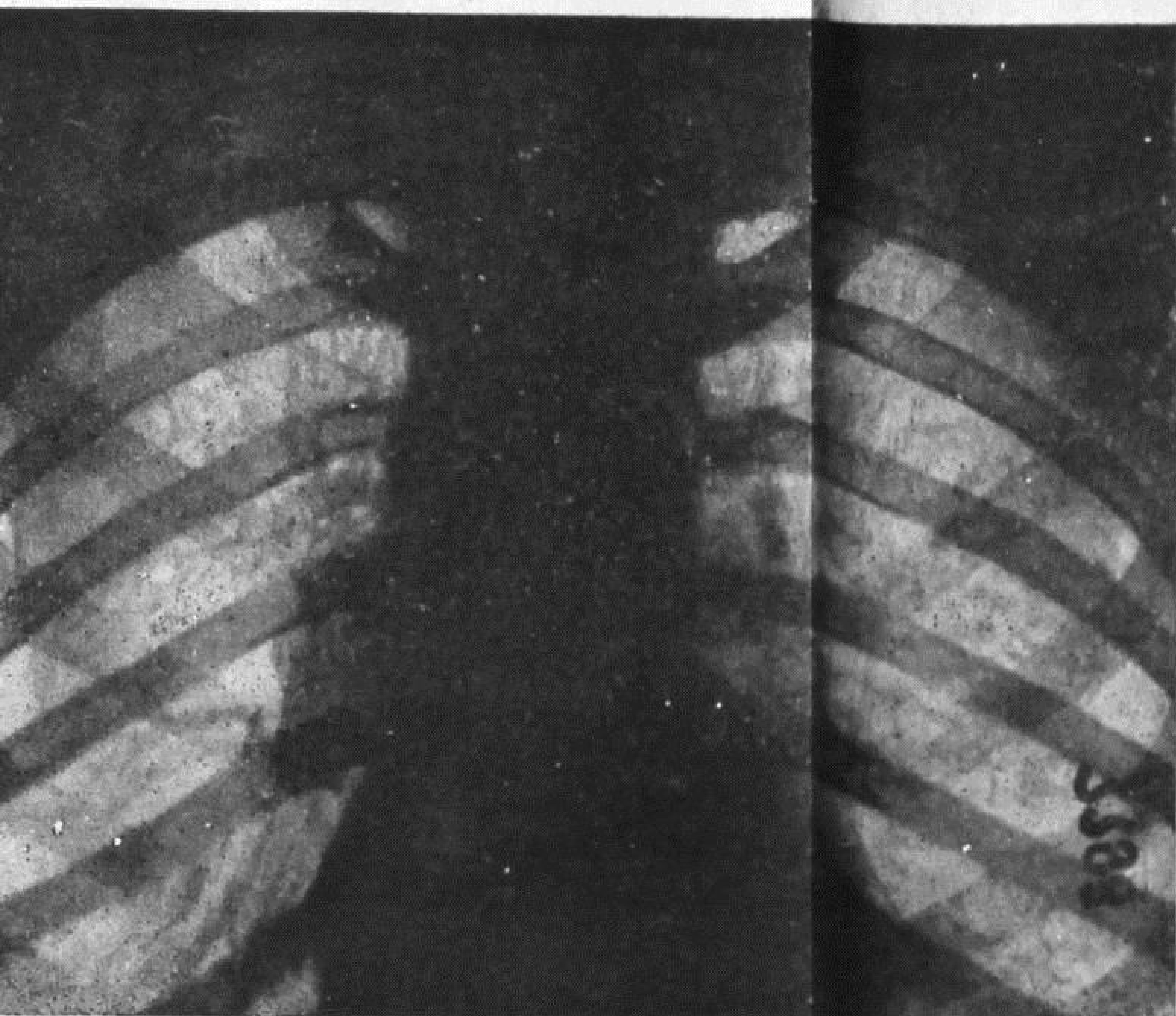


Fig 5.

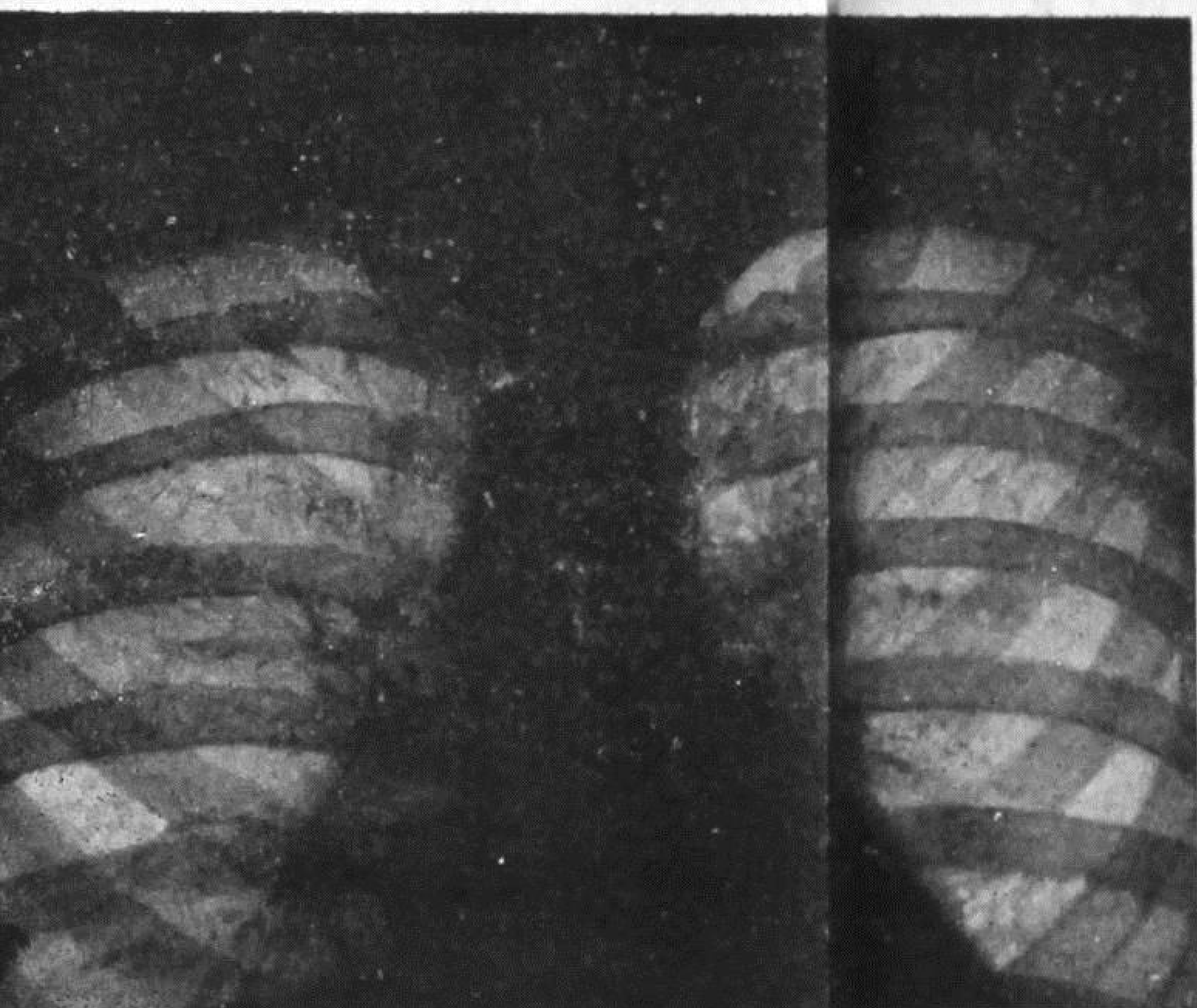


Fig. 6.

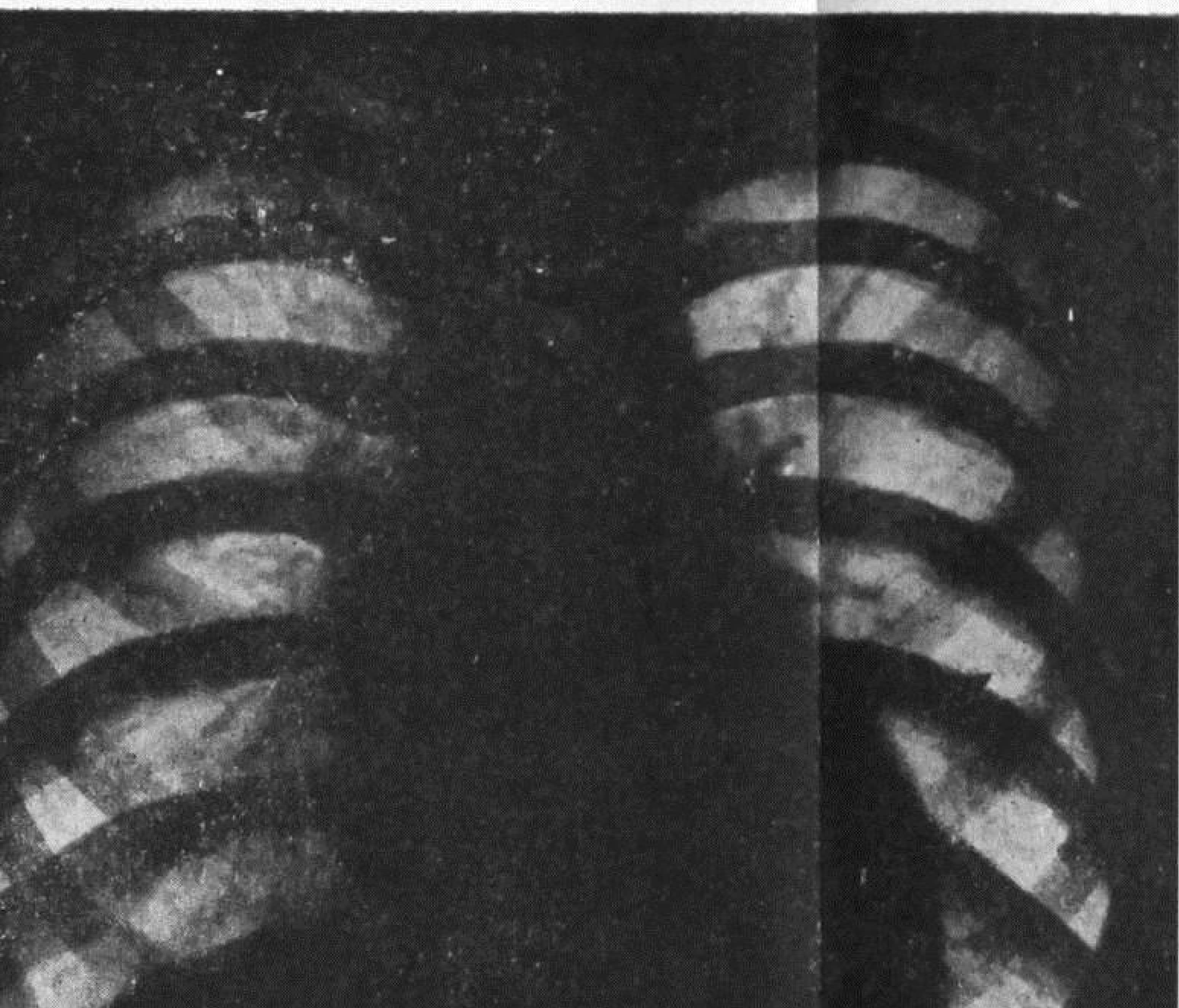




Fig. 8.

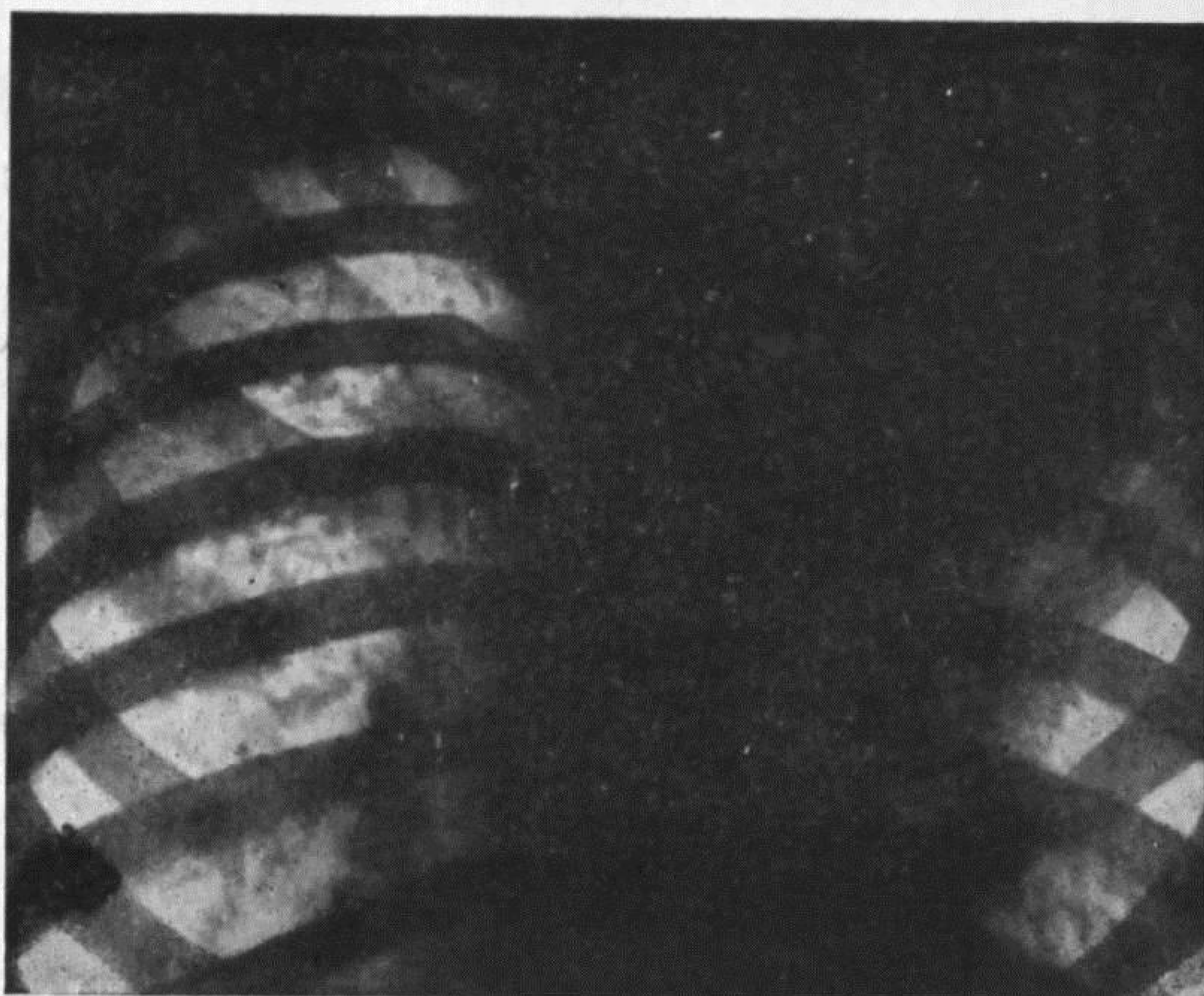
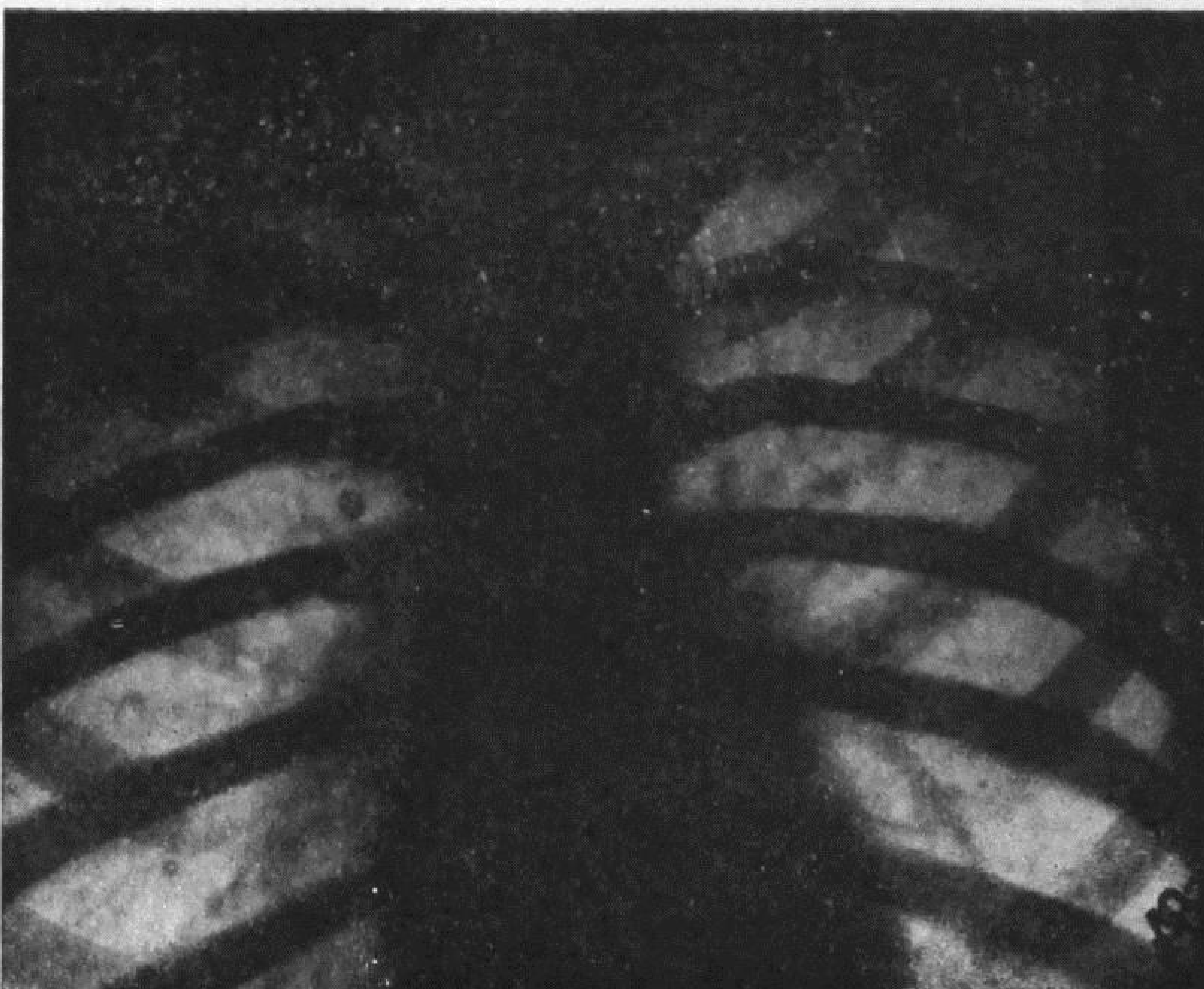


Fig. 9



Siccome nella reinfezione tubercolare del polmone l'offesa dei tessuti è molto più estesa che nella prima infezione, e siccome nella tubercolosi apicale si verificano alterazioni molto più gravi ed estese delle forme infantili primitive, e siccome d'altra parte le ricerche anatomiche hanno dimostrato che nella tubercolosi degli adulti mancano lesioni specifiche a carico dei gangli dell'ilo (prescindo naturalmente dalle alterazioni ilari infantili), è presumibile che la tubercolosi degli adulti debba riferirsi ad una reinfezione. Il concetto di reinfezione però non parla contro l'ipotesi dell'origine autogena della forma apicale: essa oltre che dall'esterno, come dice Pirquet, può avvenire anche dall'interno, giacchè è dimostrato che in mezzo a tessuti calcificati i bacilli della tubercolosi possono mantenersi virulenti per anni. Alla loro diffusione ulteriore si oppongono i processi di difesa consistenti principalmente in fenomeni immunitari (lisi e agglutinazione) e allergici (formazione di una infiammazione molto intensa con eliminazione).

Esistono però periodi in cui manca la difesa allergica (anergia) come lo dimostra il comportamento della reazione alla tubercolina in varie circostanze, come, per esempio, dopo il morbillo. Allora la diffusione di bacilli molto tossici non può essere più arrestata e si provocano infiammazioni specifiche.

Il Roemer pensa che le infezioni tubercolari che si provocano in fanciullezza, quando non siano acutamente mortali, determinano un aumento di resistenza verso l'infezione tubercolare, che basta a controbilanciare le infezioni provenienti dall'esterno negli anni ulteriori. La possibilità d'infezioni massive potrebbe aversi solo per rottura di una glandola o per diffusione da un focolaio latente; allora l'immunità non è più sufficiente e avvengono le reinfezioni metastatiche. L'esperienza insegna che le condizioni che rendono possibile una reinfezione si avverano in quei soggetti adulti che nell'infanzia sono stati esposti a infezioni relativamente gravi. Esistono anche condizioni organiche che favoriscono la reinfezione tubercolare, come, tra le altre, il torace paralitico.

Pur non escludendo che la tubercolosi degli adulti in un certo numero di casi possa essere dovuta ad una reinfezione dall'esterno, in un certo numero di casi è sicuramente dovuta ad una diffusione da focolai infantili spenti: basta pensare alla tubercolosi miliare per convincersene. Esistono anzi alcuni autori che ammettono che ogni caso di tubercolosi apicale degli adulti si sviluppi col meccanismo ematogeno.

L'origine ematogena della tubercolosi apicale cronica degli adulti è sostenuta specialmente dall'Aufrecht. Senza dilungarmi sui dati anatomo-patologici, su cui egli basa le sue affermazioni, basta qui solo accennare che una generalizzazione delle idee di Aufrecht urterebbe contro i dati dell'anatomia patologica dei polmoni dei tubercolosi affetti dalla forma cronica, fibrocaseosa. Il quadro della tubercolosi ematogena è così tipico, che difficilmente si potrebbe concepire che tutte le forme di tubercolosi polmonare si sviluppino con tale meccanismo. Processi di diffusione ematogena circoscritti ad un solo lobo o parte di esso si verificano nel corso della tubercolosi polmonare cronica, ma certamente non ne rappresentano l'unico meccanismo di diffusione. Essi sono la conseguenza di una endoarterite dell'arteria polmonare o di una delle

sue ramificazioni. Il carattere anatomico fondamentale è l'uniformità di distribuzione e dell'aspetto. Se la morte non interviene, e specialmente se la forma è circoscritta, i singoli focolai vanno aumentando fino ad assumere l'aspetto di un grano di canapa. Istologicamente si tratta, come nella peribronchite, di processi interstiziali, ma contemporaneamente negli alveoli che circondano il tubercolo si svolge un vero processo flogistico.

I risultati delle esperienze di Keigi Sawada tendono in qualche modo a identificare il processo linfangitico peribronchiale ed il processo ematogeno; secondo questo autore, l'ipotesi che i bacilli restino in qualche modo attaccati ai capillari sanguigni e che da qui passino o soli o inglobati dai corpuscoli bianchi attraverso la parete degli spazi perivascolari, è ammissibile solo per quei casi in cui il trasporto dei bacilli è avvenuto per il tramite di brandelli di sostanza caseosa. Per l'uniformità di aspetto e di distribuzione, egli pensa invece che i bacilli circolanti non stimolino direttamente alla produzione di tubercoli i capillari sanguigni, ma che il punto di partenza del tubercolo miliare debba ricercarsi nei nodulini linfatici peribronchiali, giacchè i capillari di essi costituirebbero un apparecchio di filtrazione del sangue polmonare. Le sue ricerche sono molto dimostrative. Una ipotesi del genere è sostenuta anche dal Ribbert.

Un altro meccanismo invocato dai sostenitori dell'origine autogena della tubercolosi degli adulti è la diffusione per inalazione. Secondo Rist e molti studiosi americani recenti, la diffusione della tubercolosi infantile all'apice sarebbe dovuta alla rottura di una glandola bronchiale fluidificata in un grosso bronco. La ragione della diffusione all'apice sarebbe da ricercarsi nel comportamento della colonna aerea nelle varie zone polmonari, come risulta dagli studi di Tendeloo. Se però si verificasse in ogni caso, clinicamente dovremmo sempre avere un inizio acuto; con tale meccanismo si possono forse spiegare alcune forme di polmonite caseosa, ma la clinica da una parte e la radiologia dall'altra ci dimostrano che il processo tubercolare procede a tappe andando dall'ilo verso l'apice. A tale proposito sono molto dimostrative alcune radiografie dello stesso individuo prese a periodi di sei in sei mesi. Che in qualche caso però il meccanismo invocato dai suddetti autori possa verificarsi, lo dimostrano le osservazioni anatomiche di Ghon, che in molte delle sue autopsie ha osservato che una rottura di gangli fluidificati nei bronchi o era avvenuta o stava per accadere.

La radiologia come meccanismo di diffusione propenderebbe nella massima parte dei casi per una diffusione dall'ilo verso l'apice lungo i linfatici peribronchiali. Si vedono infatti nelle forme sopratutto iniziali disposizioni di ombre a raggiera con centro ilare (fig. 7, 8, 9), che segnano quasi la via lungo la quale è incanalato il processo, come si può osservare nelle radiografie praticate periodicamente nello stesso individuo, in cui il processo abbia un andamento progressivo.

Contro il meccanismo linfatico dell'invasione tubercolare starebbe il fatto del progredire del processo in senso inverso alla corrente linfatica. Però non bisogna escludere che, quando esistono alterazioni a carico dei gangli dell'ilo,

la direzione della corrente linfatica possa modificarsi; inoltre l'Hofbauer, basandosi sugli studi di Tendeloo, ha richiamato l'attenzione sul fatto che gli apici a respiro tranquillo possono considerarsi immobili e quindi manca una attiva circolazione linfatica, ed anzi questo fattore può avere importanza per spiegare la diffusione all'apice. Nelle forme di tubercolosi che seguono a processi acuti polmonari l'adenopatia acuta favorisce la stasi linfatica e quindi la diffusione per via retrograda. Se il fatto anatomicamente non risulta sempre chiaro, è perchè all'autopsia capitano forme avanzate, in cui non è più possibile seguire le vie d'invasione. D'altra parte una diffusione per via retrograda attraverso i linfatici è stata ammessa anche per altri processi morbosi: così per esempio nel tifo la roseola si formerebbe con questo meccanismo (Schottmüller).

Esistono però in realtà radiografie in cui la connessione dei focolai apicali coll'ilo polmonare è poco evidente. In alcuni di questi casi la diffusione deve avvenire lungo i linfatici paravertebrali, che sfuggono all'esame radiologico perchè nascosti dall'ombra cardiaca; altri casi possono spiegarsi con limitate *poussées* miliariche o con processi di reinfezione dall'esterno.

Quello che osserviamo radiologicamente è la frequenza delle connessioni ilo-apicali. Spesso però la zona ilare si vede di aspetto normale o quasi; per lo più le lesioni gangliari sono dal lato opposto o per lo meno non presentano connessioni visibili col focolaio apicale. Questo è un fatto già osservato dagli anatomici, i quali perciò all'inizio sono stati i più strenui oppositori della teoria autogena della tubercolosi.

Se da una parte la diagnosi di adenopatia ilare tubercolare all'esame radiologico va fatta con ponderazione, d'altra parte la constatazione di gangli apparentemente normali all'esame radiologico e macroscopico non dimostra che essi siano idenni da lesioni tubercolari. Io stesso in molti gangli dell'ilo apparentemente normali ho riscontrato lesioni tubercolari microscopiche, e il Pizzini mediante l'inoculazione nelle cavie ha dimostrato la natura tubercolare di molti gangli anche istologicamente normali. Quindi i bacilli tubercolari potrebbero diffondersi attraverso il sistema dei gangli linfatici da un ganglio primitivamente alterato senza determinare alterazioni gravi a carico di essi. La reazione gangliare, oltre che dall'età, dipende anche da condizioni individuali; si sa che i tipi linfatici hanno manifestazioni gangliari più accentuate. Oltre a fattori congeniti, può intervenire un fattore acquisito: probabilmente una intensa reazione gangliare nell'età infantile fa sì che il processo tubercolare possa progredire attraverso il sistema linfatico in modo subdolo.

Riassumendo, l'indagine radiologica ha oggi riaperto l'oscuro problema della tisiogenesi portandovi un notevole contributo di fatti e d'idee. La questione però è lungi dall'essere risoluta e nuove indagini s'impongono, sia dal punto di vista anatomico che sperimentale.

II.

Sulla patogenesi dei versamenti che sopravvengono nel corso di un pneumotorace.

Ricerche cliniche e citologiche

per F. DUMAREST, direttore e F. PARODI, medico assistente
del Sanatorio Popolare Félix Mangin ad Hauteville (Ain).

Considerazioni generali.

Le complicazioni pleuriche hanno nella storia del pneumotorace artificiale un grande valore sia per riguardo alla loro frequenza, sia per le loro conseguenze immediate e lontane.

In un lavoro già pubblicato da uno di noi (1) le pleuriti essudative che sopravvengono nel corso di un pneumotorace sono state classificate solamente dal punto di vista della loro gravità. Noi abbiamo allora ammesso che tutte queste pleuriti fossero di origine tubercolare. Facciamo pertanto notare quali grandi differenze vi siano di gravità e di evoluzione in tutte queste manifestazioni infiammatorie della pleura. Facciamo rimarcare l'importanza che le cause esterne e segnatamente il raffreddamento possono avere nella loro apparizione. Noi ci domandiamo se tanto nelle forme benigne, quanto nelle gravi l'etiologia sia univoca: se sia necessario di ricorrere sempre alla idea della inoculazione pleurica per ispiegare le comuni *poussées* di sicrositi flussonarie che si vedono produrre in *serie* in certe *stagioni* sotto le influenze metereologiche in molti individui, che appaiono e scompaiono a parecchie riprese con una costante benignità. Forsechè non si potrebbe ammettere che la sierosa pleurica sensibilizzata per l'azione traumatizzante determinata dal pneumotorace artificiale, reagisca al raffreddamento con una manifestazione flussionaria essudativa che in ultima analisi è un reumatismo tossico?

Noi ci siamo indotti ad uno studio minuto nello stesso tempo citologico e clinico delle pleuriti essudative e particolarmente delle più benigne fra esse, specialmente dal loro primissimo inizio nella speranza di portare qualche dato di più alla interpretazione di questo interessantissimo problema, che ci permettesse di classificare le pleuriti non più in base alla loro gravità, ma bensì alla differenziazione citologica comportante essa stessa un elemento positivo oltrechè per la diagnosi etiologica anche per la prognosi.

Si troverà nel presente lavoro l'esposizione delle ricerche e delle conclusioni alle quali noi siamo pervenuti: la documentazione dettagliata sarà ulteriormente pubblicata da uno di noi.

Considerazioni cliniche.

Noi non riprenderemo qui lo studio dettagliato della evoluzione dei versamenti nel corso del pneumotorace, studio del resto già esposto altrove (1). Ci limiteremo a dare i ragguagli clinici osservati in certune delle pleuriti più

---

(1) DUMAREST et MURARD. *La pratique du pneumothorax artificiel*, pag. 183.

benigne ed effimere che abbiamo qualificate precedentemente (1) come « pleuriti benigne torpide e silenziose » ed alle quali ora applicheremo la denominazione provvisoria di « piccoli versamenti ».

Allorchè si esaminano sistematicamente alla radioscopia ed a breve intervallo i malati portatori di pneumotorace artificiale, particolarmente durante i primi tempi della costituzione del pneumotorace, si ha frequentemente la sorpresa di scoprire nelle parti più profonde del cul di sacco pleurico laterale l'esistenza di un piccolo versamento.

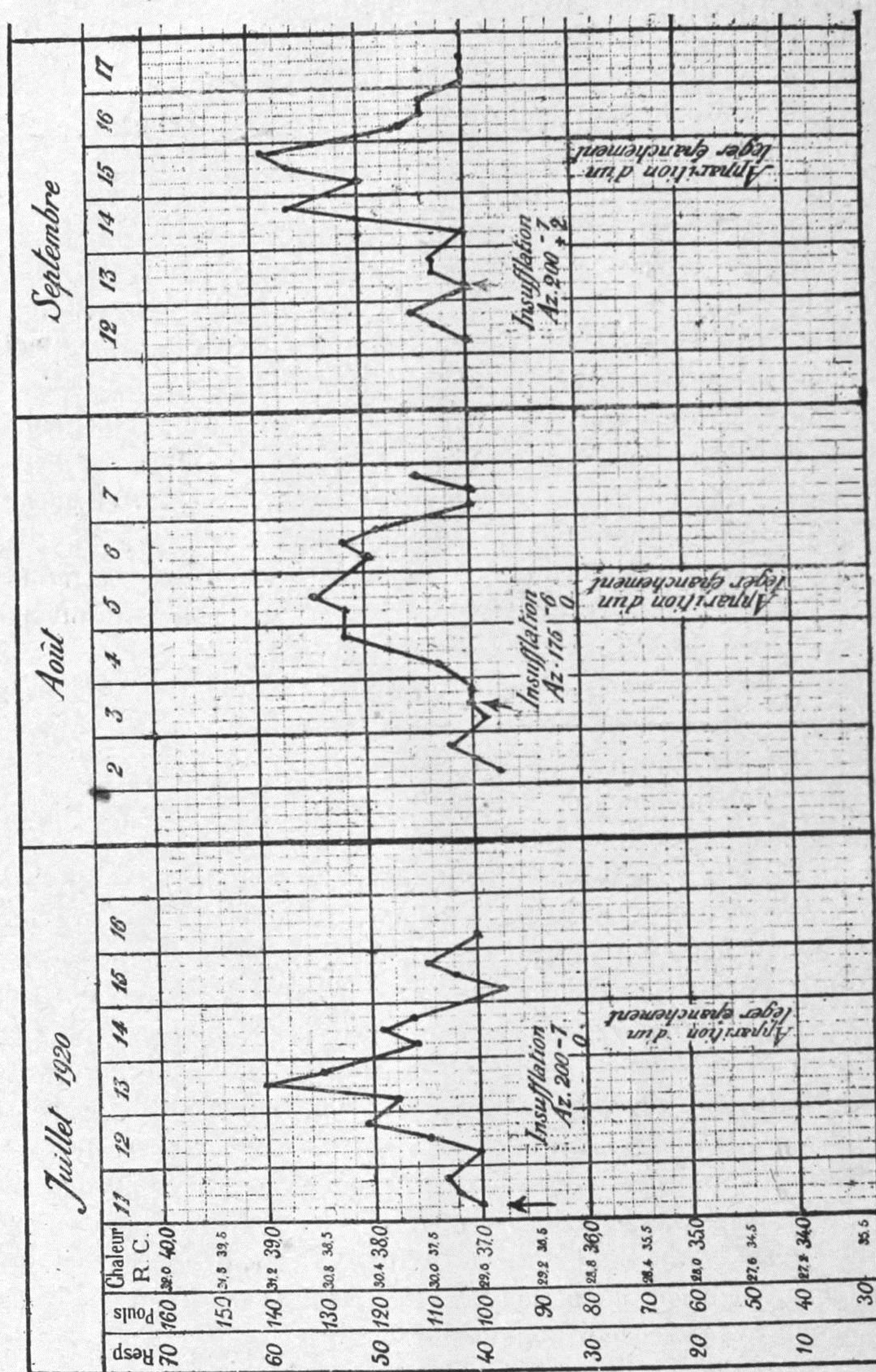
Nulla ne aveva fatto supporre l'apparizione: la curva termica è rimasta immutata, solo qualche volta si nota una leggera oscillazione di qualche decimo se il malato era assolutamente apiretico; se poi l'ammalato era già febbricitante la temperatura ci dà nessun indice. Interrogato il malato invariabilmente risponde di nulla aver notato di particolare; qualche volta tuttavia accusa un senso di « battitura » o qualche dolore puntorio, talora però accusa la sensazione di liquido nel torace anche quando esso sia scarso per quantità.

Sovente nessuna causa occasionale è ritrovabile, nè eccessiva fatica nè raffreddamento. Se non si è più che sull'avviso la maggior parte di questi versamenti passa inavvertita, anche all'esame radioscopico. Per questo è necessario mettere il malato in posizione obliqua in modo da mettere in vista la parte latero-posteriore del seno laterale. Si nota allora che l'angolo costodiaframmatico non è più acuto, ma smusso ed arrotondato; inoltre sul fondo del cul di sacco del diaframma si può vedere una linea orizzontale oscura che prolunga il livello dell'ombra del cul di sacco ripieno di liquido e che rappresenta la proiezione del liquido stesso sulla parte invisibile del seno.

La quantità del versamento è troppo piccola perchè si possa udire il rumore di succussione: molte volte tuttavia colla percussione leggera praticata sul seno costodiaframmatico anterolaterale si riesce ad individuare il versamento anche se piccolo.

Può accadere che un esame praticato a distanza di qualche giorno non riveli più nulla, ma il versamento scomparso improvvisamente, può riapparire nello stesso modo. Più abitualmente pertanto si ha un aumento durante il primo e il secondo settenario fino a ricoprire la parte alta del diaframma: esso persiste allora per un certo tempo, poi sparisce, qualche volta improvvisamente, qualche volta progressivamente, talora dura un mese o due; adunque: Riassorbimento spontaneo in capo a breve tempo, carattere silenzioso dell'apparizione e del decorso, evoluzione benigna, esistenza fugace, sintomatologia scarsa, tali sono le caratteristiche essenziali dei « piccoli versamenti ». Ma tali particolarità sintomatiche sono soggette a variazioni ed il quadro schematico che noi abbiamo testè tracciato è lungi dall'essere costante. Così, ad esempio, la reazione traumatica nulla o inapprezzabile in certi casi, in altri si presenta imponente. La temperatura può elevarsi anche a 40°; essa cade però rapidamente per crisi, è sempre passeggera e noi vedremo più lontano il significato di questo sintomo. Il più delle volte essa segue a distanza di 24-48 ore una insufflazione ed è sempre in rapporto o con una pleurite che comincia o con una pleurite il cui inizio era passato inosservato.

(1) DUMAREST et MURARD. *La pratique du pneumothorax artificiel*, pag. 105.



F. Dumarest e F. Parodi: " Patogenesi dei versamenti nel pneumotorace ".

La constatazione adunque di una reazione termica di insufflazione deve sempre farci pensare ad una pleurite sopratutto nei primi tempi di costituzione del pneumotorace.

In questo periodo, infatti, la sensibilità pleurica è grandissima, va diminuendo mano a mano per essere nulla nei vecchi pneumotoraci. È per questo che i piccoli versamenti sono estremamente frequenti all'inizio del trattamento. Da ciò ne deriva un dato pratico da noi constatato e cioè che le pressioni positive nel primo anno sono dannose, mentre invece negli anni successivi sono innocue.

Ciò è in rapporto con una sclerosi pleurica e peripleurica che diminuisce oltre la sensibilità anche l'assorbimento del gas. È bene notare che in alcuni casi di pneumotorace la reazione di insufflazioni si presenta costante senza che essa sia seguita da versamento. In tali casi però la pleura non è mai integra.

Bisogna inoltre ammettere una predisposizione di due ordini, locale e generale. Per la predisposizione locale notiamo che non è in rapporto colla presenza di lesioni pleuriche pregresse, infatti noi notiamo dei pneumotoraci parziali, con aderenze ancor scollabili, quindi non antiche, nei quali il pneumotorace dimora senza conseguenze e d'altra parte pneumotoraci completi nei quali le lesioni pleuriche è supponibile siano poco avanzate, che fanno pleuriti subito alla prime insufflazioni. Per la predisposizione generale abbiamo notato che i malati in condizioni generali poco buone fanno più facilmente degli altri delle pleuriti. Da ciò ne deriva un consiglio pratico che cioè tali soggetti debbano essere particolarmente sorvegliati e riparati da tutte le cause fisiche esterne durante il giorno almeno dell'insufflazione.

L'evoluzione degli essudati spontaneamente riassorbiti ha una durata variabile, da qualche giorno a uno, due mesi. Il riassorbimento avviene tanto più presto quanto più la pleura è tenuta al riparo dai traumi rappresentati sia dell'insufflazione che dal raffreddamento. Certi piccoli versamenti prendono un andamento recidivante, in rapporto agli interventi. In questi casi si vede apparire la reazione termica a insufflazione brusca e fugace più o meno accompagnata dagli altri sintomi generali dei quali già parlammo.

La curva termica che noi produciamo (vedi tavola) è un esempio tipico di questi casi. Bisogna naturalmente tenere calcolo nella condotta del pneumotorace di questa suscettibilità della pleura. L'apparizione di un piccolo versamento comanda l'aggiornamento della insufflazione. La durata di questo aggiornamento varia da caso a caso in rapporto alla rapidità dell'assorbimento: talora il problema si prospetta nel modo più imbarazzante. È certo che sovente l'apparizione di una pleurite febbrile precoce equivale alla condanna del trattamento.

Nell'incertezza che regna sulla natura e sul prognostico del versamento il medico si trova nell'alternativa di due rischi, o provocare una reazione pleurica o compromettere con un temporeggiamento eccessivo favorevole alla formazione di aderenze, la continuazione e l'esito del pneumotorace.

Vi sono pertanto certi piccoli versamenti nei quali le reinsufflazioni possono essere fatte senza timore anche in un breve spazio di tempo, e che perciò

non costituiscono un ostacolo alla continuazione del trattamento; questa considerazione dice quanta debba essere la cura colla quale noi dobbiamo studiare ogni singolo individuo ed ogni singolo versamento onde trarne i dati pratici prognostici i più immediati. Noi abbiamo detto che alcuni versamenti restano localizzati al livello della convessità diaframmatica e che non offrono tendenza ad aumentare: ebbene un altro fatto interessante a notare è che in una parte dei casi se si evacuano non si riproducono più, e che inoltre non lasciano mai dietro di sè sequele aderenziali, solo talora una piccola ombra al cul di sacco se i versamenti hanno recidivato, comunque mai delle alterazioni profonde.

Può accadere che un piccolo versamento recidivante finisca però per diventare un versamento permanente e che esso stesso a poco a poco diventi purulento. Questa evenienza è lungi dall'essere rara e tutta una serie di infiammazioni intermedie può riscontrarsi in mezzo ai due estremi, il piccolo versamento da un lato, benigno e fugace e il versamento cronico suppurato o non dal l'altro.

Noi ritorneremo su questi fatti.

Non dobbiamo dimenticare che solo con l'esame radioscopico ripetuto noi riusciamo a scoprire i piccoli versamenti, infatti, come già dicemmo, tutti i segni stetoscopici patognomonici di versamento mancano, compreso il rumore di succussione. Il liquido, infatti, essendo in piccola quantità, aderisce al cul di sacco del seno per cui è impossibile proiettarlo contro le pareti della cavità. D'altronde il liquido non è che uno degli elementi nella produzione del rumore di succussione che è sottoposto ad altri fattori:

1° alla forma della cavità: il rumore non potendo talora essere ottenuto che in certe posizioni (Sintomo di Chauffard);

2° alla natura della resistenza delle pareti;

3° alla massa liquida (troppo piccola o troppo grande);

4° alla forma del seno pleurico in rapporto colla mobilità del diaframma, con la capacità attiva e passiva del torace che dipende non solo dalla elasticità delle sue pareti, ma anche dai loro rapporti immediati tra di loro. Così, ad esempio, un seno ad angolo acuto permette meno i movimenti del liquido che uno ad angolo ottuso.

La pressione intrapleurica non ha per la produzione della succussione una grande importanza: maggior valore ha invece lo stato di integrità del tessuto pleurico e sottopleurico. Ciascun fenomeno infiammatorio in attività determina un edema della pleura e del tessuto peripleurico, più o meno esteso alla zona prossima al liquido e capace di modificare le condizioni di risonanza al punto da sopprimere la percezione del «rumore di succussione». Al contrario una sclerosi della parete rinforza il suono ed in tali casi anche in presenza di numerose aderenze si riesce a provocare la sensazione acustica che rileva la presenza del liquido.

Concludendo noi possiamo dire di poter clinicamente ravvisare oltre ai versamenti d'andamento maligno, anche dei versamenti ad andamento benigno. Noi vedremo più avanti il valore etiologico degli uni e degli altri. Per intanto noi li esamineremo dal punto di vista citologico.

Citologia.

Tecnica. — Il prelevamento del liquido nei piccoli versamenti presuppone una determinazione del livello del medesimo. È sovente possibile far ciò, qualche volta anche facile con l'aiuto della percussione. Più semplicemente e comodamente si fisserà il livello del liquido con l'inchiostro o con una matita dermografica sotto la radioscopia. Il livello da noi segnato non sarà il punto esatto sul quale noi praticheremo la puntura esplorativa. Questa dovrà essere fatta nello spazio immediatamente superiore al punto di affioramento del liquido; l'ago infisso perpendicolarmente, alla parete toracica, sarà, appena penetrato, in cavità, inchinato in basso in modo che peschi nel liquido mentre contemporaneamente si pregherà il malato a piegare il busto in avanti e lateralmente verso l'operatore. In questo modo la puntura riuscirà più facile e giammai in bianco, anche se il liquido nel cul di sacco pleurico è di soli pochi centimetri (2-3). Non bisogna commettere l'errore di pungere nel bel mezzo della zona scura controllata alla radioscopia, poichè sovente la sola superficie del liquido è fluttuante, mentre l'ombra nera è dovuta al tessuto di organizzazione formatosi negli strati inferiori nel quale l'ago infossato non riuscirà ad estrarre liquido. Compiuta l'estrazione, pochi cc. basteranno, bisognerà centrifugare subito, il residuo lavato con acqua o con soluzione fisiologica verrà diluito in poche goccie di questa e steso su un vetro portaoggetti.

Caratteri macroscopici del liquido. — L'aspetto esteriore del liquido generalmente presenta nulla di caratteristico, qualche volta tuttavia noi abbiamo constatato che i liquidi nei quali l'esame citologico dimostrava eosinofilia si presentavano con una certa frequenza di un colore giallo torbido quasi lattiginoso. Ma la formula citologica non ha generalmente alcun rapporto con l'aspetto fisico del liquido. Esso è sopratutto in rapporto con la presenza di sostanze grasse o proteiche dovute alla distruzione degli elementi istologici, e quindi il più delle volte con l'età del liquido. Noi non abbiamo fatto un esame chimico sistematico dei versamenti. Ci siamo limitati alla reazione di Rivalta ed al dosaggio quantitativo dell'albumina secondo il metodo conosciuto di Esbach. Tutti i liquidi da noi esaminati presentarono positiva la reazione di Rivalta, per quanto riguarda la reazione di Esbach, il quantitativo in albumina si mostrò variabilissimo, dal 5 al 15 %. Un certo rapporto tra quantitativo in albumina e formula citologica fu anche da noi notato; può darsi che ricercando più a fondo si possano a questo riguardo stabilire dei nuovi elementi utili per la diagnosi eziologica dei versamenti. Le ricerche di Dumont appoggerebbero questa nostra supposizione. Esse stabiliscono un rapporto fra la percentuale in azoto contenuto nei versamenti e la eziologia dei medesimi.

Ma anche attribuendo un certo valore a questi dati noi crediamo che considerate le cause di errore facili in un esame quantitativo sommario e sopratutto considerando anche che durante i processi autolitici scompaiono per trasformazione molti elementi il cui valore può avere una certa importanza, elementi che sfuggono al dosaggio, sarebbe importante di compiere ricerche pre-

cise di ordine qualitativo prima di accettare come elemento diagnostico un valore quantitativo. Noi ci accontentiamo di notare che una parte dei versamenti che si producono spontaneamente nel corso del pneumotorace, i più benigni per evoluzione, presentano una debole percentuale di albumina totale; ripetiamo però che è impossibile per ora in base a ciò, come invece fanno certi autori, stabilire una classificazione dei versamenti dal punto di vista eziologico. Una particolarità osservata nei medesimi versamenti benigni è il loro scarso potere di coagulabilità.

Elementi citologici. — Abbiamo stimato utile procedere all'esame di ogni singolo preparato usando le seguenti diverse colorazioni: bleu di Unna, emateina, eosina, triacido di Ehrlich, fucsina di Ziehl.

Elementi endoteliali. — *Raramente questi elementi* si presentano nella loro forma istologica normale nei versamenti. Generalmente essi sono rotondi ed ovali a nucleo più o meno eccentrico. Questi elementi sono sempre presenti in certuni dei versamenti benigni: il loro distacco dalla lamina basale avviene in alcuni casi per proliferazione analogamente a ciò che si osserva per gli epitelii alveolari; in alcuni altri l'elemento cade nel cavo pleurico già in completa degenerazione. Quest'ultimo processo avviene molto di sovente nelle pleuriti che noi classificheremo come spontanee e cioè in rapporto con l'azione irritativa dell'azoto che altera notevolmente il metabolismo cellulare. È perciò che nei versamenti spontanei quasi tutte le cellule endoteliali sono già sin dallo inizio degenerate. Il primo fenomeno di degenerazione ci è rivelato dalla modificazione della colorazione del protoplasma col bleu di Unna. Il nucleo generalmente resiste meglio e più a lungo ai processi distruttivi e solo tardivamente compare la colorazione rossa che indica la degenerazione mucosa. Il protoplasma prima di arrivare alla estrema degenerazione rappresentata dalla sua scomparsa parziale a zone (vacuoli) e dalla perdita totale delle affinità tintoriali, passa attraverso a tinte che dal bleu violetto vanno per *unances* sino al rosa chiarissimo.

Non si trovano mai elementi endoteliali in funzione macrofagica nei versamenti benigni, il che invece si constata nei versamenti settici e tubercolari. Ciò può essere in rapporto colla distruzione precoce di questi elementi già in sito sulla lamina pleurica basale, da noi già notata.

Alla colorazione coll'Unna notiamo delle cellule ad un solo nucleo, identiche per aspetto alle cellule endoteliali, con un protoplasma leggermente basofilo a granulazioni grandi e rifrangenti. Questi elementi nel loro complesso sono molto simili ad elementi epiteliali. Le granulazioni non si colorano però coll'Unna, ma prendono invece i colori acidi. Si presentano di un color rosso-viola, arancio o francamente gialle (triacido). Con questa colorazione il nucleo di tali elementi appare bleu-verde uniforme, talora eccentrico, talora centrale (vedi figura). Tali elementi si presentano abbastanza spesso sulla lamina con disposizione a « placard » che consideriamo propria agli elementi epiteliali.

Malgrado ciò non possono essere considerati come elementi endoteliali veri poichè a ciò si oppone l'acidofilia delle granulazioni. Vedremo a proposito dei polinucleari quali significato debbano avere.

Qualche volta gli essudati a carattere benigno si presentano ricchi di elementi endoteliali avvicinandosi allora al quadro citologico tipico, delle pleuriti traumatiche. Tale reperto è però piuttosto raro. L'esame microscopico della preparazione ci rivela delle riunioni a zolle dei nuclei delle cellule endoteliali degenerate, nelle quali il protoplasma è completamente scomparso. Dobbiamo distinguere questi veri *placards* dai falsi formati di elementi mononucleari rigonfi per degenerazione. La differenziazione non è difficile: per lo più il nucleo delle cellule endoteliali presenta anche nella sua estrema degenerazione un reticolo cromatinico netto, laddove le cellule linfocitiche appaiono piatte uniformemente colorate talora francamente vacuolari; inoltre non presentano mai la medesima colorazione rossa dei nuclei delle cellule endoteliali. La distinzione è invece talora difficile ed anche impossibile coi nuclei dei grandi mononucleari: in tali casi per la diagnosi ci appoggeremo sulla prevalenza degli elementi ben conservati. La distinzione è sempre importante perchè ci permette di appoggiare o di respingere una diagnosi di natura del liquido del versamento e fino ad un certo punto di misurare l'attività del processo infiammatorio.

Polinucleari. — All'inizio del versamento gli elementi citologici sono per lo più rappresentati prevalentemente da polinucleari neutrofili: però essi nei periodi posteriori non prendono mai una importanza tale da sostituirsi alla proliferazione linfocitaria che più o meno invade sempre il versamento qualunque sia la sua eziologia, persino i versamenti sicuramente infettivi nei quali noi per nozione classica siamo usi trovare polinucleari, neutrofili in prevalenza. I leucociti neutrofili appaiono in qualunque esame i più degenerati, il che ci fa pensare che siano sempre i primi ad intervenire. Nelle pleuriti benigne però noi abbiamo constatato una grande quantità di eosinofili: le nostre constatazioni confermano del resto le ricerche di Rist Pfeffer e Paraf., Bernard, Mayer, che furono i primi a rilevare il fatto al quale però non dettero importanza particolare.

Gli acidofili scompaiono relativamente presto dall'essudato per lasciare il posto, nei casi in cui la essudazione si prolunghi, a polinucleari neutrofili ed a linfociti.

Quale è il valore della eosinofilia nei versamenti?

Le ultime teorie sulla funzione fisiologica degli eosinofili attribuiscono a loro la funzione di fagociti capaci di digerire le albumine.

Stassano, infatti, trovò che essi sono capaci di secernere durante la digestione della enterochinasi. In questo senso allora il significato degli eosinofili sarebbe quello di ghiandole libere (Asua). La loro presenza starebbe in rapporto con la presenza di certe albumine o meglio dei sottoprodotti di scomposizione di queste e sopratutto dei peptoni (Staubli). Essendo gli eosinofili chemiotatticamente positivi per queste sostanze.

Sobrazes trovò l'eosinofilia pleurica frequente nei versamenti emorragici di origine embolica. Egli spiega questo fatto con un'azione irritativa dei globuli rossi, o almeno dei loro prodotti di scomposizione sugli elementi connettivali capaci di generare gli elementi (emoistioblasti di Ferrata) acidofili.

Nei liquidi delle pleuriti spontanee benigne noi abbiamo uno scarso con-

tenuto in albumine, ciò però non esclude che tra queste vi siano precisamente i prodotti capaci di una azione tattica positiva verso gli eosinofili. D'altra parte molti autori tra cui Widal sono d'accordo nell'ammettere che i liquidi od eosinofili sono molto tossici. È difficile dire se le sostanze proteiche contenute nei versamenti agiscono come chemiotattiche o come irritative dell'elemento connettivo e se abbiano un ruolo importante nella produzione della eosinofilia.

Noi facciamo notare che i tessuti pleurico e peripleurico nel pneumotorace sono infiammati e che i versamenti ad eosinofili manifestantisi dopo una insufflazione, si presentano differenti dal punto di vista chimico (almeno quantitativamente) e biologico (tossicità grande) dai versamenti tubercolari. Si può supporre che le sostanze proteiche tossiche in esso contenute siano capaci di spiegare sulle cellule generatrici di eosinofili una azione stimolante.

Secondo noi questi elementi generatori dei grandi eosinofili dei versamenti benigni sarebbero le cellule di rivestimento della pleura stessa. Esse rappresentano, infatti, un differenziamento funzionale dell'emoistioblasta di Ferrata e perciò sono capaci di dare origine ad elementi linfocitoidi della serie connettivale.

L'origine istioblastica degli eosinofili è ormai ammessa e provata da Ferrata, Chauffard, Stutz, Teichmuller, Hardy, Dominici, Ohler, Marchand, Herzog.

Noi abbiamo constatato nei versamenti ad eosinofili, una particolarità interessante che sembra parlare in favore della origine istioide degli acidofili, ed è che tra gli eosinofili polinucleari si notano in prevalenza delle cellule eosinofile mononucleari. Il cui nucleo grande o piccolo, talora bilobato è intensamente ed uniformemente colorato.

La cellula nel suo complesso è ben differente dalla cellula simile del sangue. Le granulazioni irregolari per grandezza si sovrappongono talora al nucleo, per lo più lo circondano, talora esse sono scarsissime e l'elemento presenta allora tutto l'aspetto di un linfocito. Le granulazioni acidofile di grandezza diversa hanno anche diversa affinità pei colori acidi; infatti dal rosso viola passano all'arancio puro ed al giallo. Secondo noi ciò starebbe a provare la evoluzione verso la maturità della granulazione (massima acidofolia indentificabile colla eosinofilia) e non la sua trasformazione da un elemento polinucleare neutrofilo in elemento eosinofilo, come Laurent e Courent credono.

Una spiegazione che si può anche dare sul meccanismo di formazione della eosinofilia è che essa stia in rapporto con il pneumotorace nel senso che questo sia capace di determinare una irritazione del vago. È noto che Eppinger ed Hess hanno dimostrato eosinofilia negli stati vagotonici. Noi allora in tal modo potremmo anche spiegare la contemporanea eosinofilia nel sangue sulla quale Mayer insiste considerandola come elemento caratteristico delle pleuriti da pneumotorace spontaneo, che egli, come noi del resto, chiama idiopatiche. Noi però non abbiamo constatato che poche volte questo rapporto e come noi, Rist e Bernard. Siamo più inclini ad ammettere nella eosinofilia ematica concomitante un assorbimento dalla pleura che una proliferazione dal sangue, tanto più che gli elementi nel sangue sono facilmente frammentati ed il nucleo poco colo-

rabile. Comunque sia è certo che gli eosinofili nel liquido delle pleuriti da pneumotorace hanno un valore prognostico buono, indicandone un rapido assorbimento. Pleuriti di tal genere possono recidivare facilmente, ma se presentano sempre lo stesso carattere citologico non hanno importanza.

Per noi, in generale, la presenza di eosinofili nel liquido pleurico significa soltanto che vi è una proliferazione abnorme di questi elementi nel tessuto connettivale infiammato. Secondo noi l'agente della tubercolosi, non solo, ma un agente qualunque capace di determinare una infiammazione dello stesso tipo può provocare la stessa reazione. La eosinofilia locale adunque indica solo una speciale forma di reazione del tessuto connettivo non legata ad una eziologia unica (1).

La eosinofilia ha un valore diagnostico oltrechè prognostico. Da Petzetakis essa fu trovata solo nei versamenti asettici.

Le ricerche biologiche, batteriologiche e culturali da noi eseguite riuscirono tutte negative. Widal trovò un versamento eosinofilico in un individuo sicuramente non tubercolotico.

Da questi elementi noi concludiamo che:

1° la eosinofilia può non essere legata alla tubercolosi;

2° che essa è solo la espressione di uno stato infiammatorio del tessuto connettivale;

3° che i versamenti eosinofili del pneumotorace possono essere non specifici;

4° che essi sono asettici poichè l'eosinofilia accompagna solo i versamenti non infettivi.

La formula di Arneth nel liquido pleurico non ci ha dato risultati degni di apprezzamento.

I versamenti che datano da lungo tempo contengono leucociti appartenenti al V-VI tipo di Arneth. Nei liquidi a formula in prevalenza linfocitaria, leucociti di I-II tipo.

I polinucleari presentano due forme di degenerazione: la vacuolare e la granulare: quest'ultima predomina nei versamenti ove la linfocitosi è prevalente.

Gli elementi in degenerazione granulare si distinguono difficilmente dai linfociti specie se anche questi sono in degenerazione pure granulare. Il medesimo fatto fu constatato anche da Signorelli e da Königer.

Mastzellen. — Rist e Pfeffel hanno costantemente riscontrati questi elementi nei versamenti ad acidofili. Noi non abbiamo potuto fare simile constatazione. Comunque la loro presenza nei versamenti non ha una importanza particolare perchè si trovano sempre in scarso numero. Poichè noi d'altronde non conosciamo il valore fisiologico di questi elementi ci accontentiamo di segnalarne la presenza. Ferrata, Naegeli ed Ehrlich, contrariamente a Pappenheim, danno a questi elementi un valore specifico. Essi li considerano come forme non mature di leucociti e di linfociti.

(1) Vedremo in un prossimo lavoro sulle pleuriti tubercolari il valore di questa proposizione.

Nella tubercolosi essi indicano una irritazione marcata del sistema leucopoetico e si rapportano all'una o all'altra forma secondo la predominanza nel quadro dei leucociti o dei linfociti.

Linfociti. — Rappresentano l'elemento più costante e più frequente nei versamenti dei tubercolotici. La reazione linfocitaria locale non ha per noi il medesimo valore che la linfocitosi nel sangue dei tubercolotici, nel quale viene considerata come un indice di buona resistenza alla infezione.

Tutti i versamenti nei quali la formula citologica *fin dall'inizio* è a prevalenza linfocitaria sono da considerarsi come di origine tubercolare. Nei liquidi presentanti una simile formula l'assenza dell'elemento endoteliale pleurico conferma la diagnosi.

Ma all'infuori del caso tipico sopra segnalato di pleurite tubercolare la presenza di una percentuale variabile di linfociti nei versamenti pleurici di un tubercolotico non ha importanza diagnostica. Infatti nei tubercolotici la reazione del sistema leucopoietico capovolge le idee che noi abbiamo sulla leucocitosi e sulla linfocitosi. Nelle condizioni fisiologiche normali vi ha un equilibrio funzionale fra il sistema midollare e il sistema linfatico, equilibrio che fa sì che ad uno stimolo dato risponda piuttosto l'uno che l'altro dei due sistemi. Se è ben vero che la funzione dei leucociti è differente da quella dei linfociti, è anche sicuro, dopo la scoperta nei linfociti di fermenti analoghi a quelli dei leucociti, che le barriere, le quali un giorno separavano inesorabilmente i due elementi, vanno diminuendo e che le loro funzioni vengono quasi ad identificarsi. Noi non diciamo con ciò che i leucociti rappresentino un lusso per l'economia, tuttavia è credibile che in certe circostanze la loro funzione sia sostituibile. Noi ammettiamo che il *tessuto leucopoetico infetto impone all'organismo la sua formula di reazione,* e andiamo anche oltre, alla conseguenza cioè, che in questi casi nessun stimolo è specifico per gli elementi bianchi, ma, qualunque esso sia, reagisce sempre a difesa *il sistema già in via di proliferazione.* In questo modo noi spieghiamo un caso di linfocitosi pressochè pura in una signorina con un antico versamento in un pneumotorace (pochi giorni prima senza elementi) infettatosi, per via endogena, con pneumococco.

Noi allora consideriamo la reazione linfocitaria nei versamenti pleurici dei tubercolotici come una reazione locale ed in linea generale non etiologicamente specifica.

Infatti consideriamo il polmone di un tubercoloso nel quale il potere linfocitogeno per il fatto dell'infezione si è accresciuto, come un tessuto linfoide in via di proliferazione continua. Gli elementi emigrano nella direzione dello stimolo e la loro presenza in maggiore o minore quantità nei versamenti è solamente per noi un indice della saturazione dei tessuti circostanti in elementi connettivali linfocitoidi della *attività quindi del processo infiammatorio.*

D'altronde è un fatto facilmente constatabile che gli individui in cattivo stato generale, con lesioni gravi ed attive presentano versamenti sempre ricchi in linfociti e che essi fanno delle pleuriti per lo più tubercolari.

L'esame del sangue non risponde quasi mai con una linfocitosi, la qual cosa conferma il nostro concetto di reazione locale.

Gli elementi linfoidi nel tubercoloso provengono adunque solo in parte dal tessuto linfatico vero, la maggior parte per proliferazione *in situ*. Noi abbiamo constatato la coincidenza dell'apparizione nel liquido dei linfociti piccoli (provenienti dalla proliferazione nel connettivo e non dalle cellule endoteliali come crede Malloizée) con la formazione di aderenze.

I linfociti subiscono le medesime forme di degenerazione che gli altri elementi: vacuolare e granulare. Nella forma granulare in ragione della perdita della colorabilità dei granuli specifici da parte dei polinucleari e per la frammentazione in granuli fini della cromatina linfoide, la distinzione fra i due elementi non riesce sempre facile. Malloizée considerò la picnosi precoce come di cattiva prognosi in quanto che indicherebbe una deficienza delle resistenze dell'organismo. I versamenti che si riassorbono lentamente si lasciano facilmente invadere dai linfociti, tuttavia la loro presenza per lo più è la spia di un processo infiammatorio della pleura e delle vicinanze; infatti quando nessun fenomeno infiammatorio si verifica, i versamenti possono persistere lnughissimo tempo senza che in essi si notino o quasi linfociti.

Concludendo, adunque, la presenza dei linfociti nei versamenti ha per noi un valore più prognostico sull'andamento del versamento che diagnostico sulla natura di esso.

Mononucleari. — S'incontrano frequentemente nei versamenti veramente tubercolari. Sappiamo che essi hanno il valore di macrofagociti. Il loro significato per noi è duplice cioè: irritazione del sistema connettivale (essendochè consideriamo i mononucleari come provenienti dalle cellule connettivali *in situ*) e presenza nel versamento di detriti cellulari. Anzi a questo riguardo noi crediamo che essi integrino l'azione dei linfociti, sostituendo la funzione dei polinucleati assenti o quasi nei liquidi tubercolari.

Secondo Besançon e Labbé i mononucleari possederebbero nella tubercolosi un'azione antitossica e rappresenterebbero un tentativo di immunizzazione; potrebbe adunque la loro presenza nel liquido darci un criterio sul potere reattivo dell'organismo. Essi non sono però da soli sufficienti per la diagnosi di pleurite specifica, poichè di tali elementi, a dire il vero, non in gran numero però, possono trovarsi in casi di versamento sicuramente non tubercolare.

La mononucleosi nel sangue che da Saye e Besançon è considerata come di buon prognostico, fu da noi ritrovata in individui poco prima della loro morte.

Essa tuttavia è frequente nei tubercolotici che fanno del rammollimento: che rapporti vi sia non lo sappiamo, speriamo di poterlo studiare in un prossimo lavoro.

Noi siamo inclini a credere che quando esiste mononucleosi nel sangue contemporaneamente a quella del versamento essa stia semplicemente in rapporto con un riassorbimento dalla pleura.

I mononucleari subiscono la medesima degenerazione che gli altri elementi. Generalmente il loro nucleo è meno grande di quello delle cellule endoteliali e resta presto senza protoplasma. I suoi contorni sono più netti, la colorazione più oscura con un reticolo di cromatina più denso, talora con nucleoli che persistono lungo tempo lasciando un vacuolo dopo la loro scomparsa. Talora malgrado i caratteri descritti non è possibile la distinzione con i nuclei delle

cellule endoteliali. In questi casi la constatazione di una disposizione a *placard* può farci pensare più agli elementi endoteliali che ai mononucleati.

La distinzione, ripetiamo, è importante poichè noi sappiamo che i grossi mononucleari sono più frequenti nelle pleuriti tubercolari, più rare invece o mancanti le cellule endoteliali.

Noi consideriamo tali elementi come provenienti dagli emoistioblasti di Ferrata (Rinaldi-Aschoff), perciò la loro presenza nel liquido del versamento ha per noi il valore di reazione locale, in rapporto forse con la evoluzione delle lesioni polmonari.

Bacilli. — La presenza dei bacilli di Koch nei versamenti, secondo Bernard, Fagiuoli, Saugman, Geeroerd, sarebbe frequente. Noi non ci siamo preoccupati di ricercarlo in modo speciale, poichè dopo la dimostrazione data del suo passaggio nel sangue, nel latte, nell'urina, da Kurasige, Kenendneckt, Nicolas, Descos, Rumpf, Rosenburger, Quenen, Kahn, la sua constatazione nel liquido pleurico perde qualunque valore. La ricerca di detto bacillo può, se positiva, assicurare la diagnosi di tubercolosi in un individuo prima solo sospetto, non ha nessun valore invece quando la diagnosi sia già confermata. Il reperto nel liquido pleurico ci dice adunque solo che esso è trasmigrato da un focolaio più o meno vicino e che solo in certi casi può essere anche un focolaio pleurico.

Altri batteri generalmente non si trovano. Noi in un caso di infezione di un antico versamento trovammo il pneumococco lanceolato. Cosa notevole: *non ritrovammo più* il bacillo di Koch che un esame precedente ci aveva rivelato, e d'altra parte anche la prova biologica riuscì negativa nella cavia come del resto in altri due casi.

Globuli rossi. — Qualche globulo rosso non ha nessun significato speciale ed è di reperto comune; la presenza in grande numero quando non sia dovuta alla puntura di aderenze, cosa facile, può essere la spia di un processo congestizione dei focolai tubercolari.

Classificazione dei versamenti da pneumotorace in base all'esame citologico.

Gli elementi da noi descritti si presentano in quadri citologici che si sovrappongono a tipi clinici corrispondenti.

Dividiamo questi tipi in 3 gruppi:

1° — *A*) Essudato a grandi eosinofili (80-90 %) mono e polinucleari, linfociti scarsi scarse cellule endoteliali, qualche globulo rosso;

B) Cellule endoteliali scarse e degenerate, polinucleari neutrofili, qualche globulo rosso, qualche linfocito.

2° — *A*) Grandi linfociti — assenza quasi assoluta di cellule endoteliali — grandi mononucleari in numero variabile;

B) Piccoli linfociti in prevalenza, assenza di cellule endoteliali, grandi mononucleari degenerati, globuli rossi.

3° — *A*) Polinucleari neutrofili, linfociti in gran numero, elementi istologici degenerati, globuli rossi, batteri;

B) Qualche volta linfocitosi pura.

Il quadro muta in rapporto all'età dell'essudato.

A lato di questi tre tipi di essudati noi abbiamo un quadro assai mal definito citologicamente nei versamenti cronici. Per questi non vi è formula. Nei periodi di quiete il liquido può restare lungo tempo privo in modo quasi assoluto di elementi, nei periodi di *poussées* evolutive questi si presentano costantemente e talora per non disparire più, in tali casi il prognostico è cattivo.

I tre gruppi da noi tracciati quantunque schematici sono sempre ben riconoscibili.

Una divisione netta, assoluta tra l'uno e l'altro non esiste, anzi si può passare dall'uno all'altro per una serie di formule di transizione legate ai mutamenti delle cause eziologiche del versamento.

Le suddivisioni di singoli gruppi stanno ad indicare due stadii evolutivi del medesimo quadro, uno più giovane, l'altro più vecchio. Nella distinzione etiologica il quadro citologico è il solo elemento fisso di diagnosi poichè i dati clinici non sono costanti. Una prova chiara di ciò noi l'abbiamo nei versamenti tubercolari benigni ad andamento clinico assolutamente identico a quello dei versamenti benigni del 1° gruppo e pei quali l'unico elemento differenziale è la linfocitosi fin dall'inizio del versamento (1).

La diagnosi del terzo gruppo invece si basa specialmente sulla presenza di un agente batterico. Il vantaggio che ci offre l'esame citologico è di permetterci una diagnosi ed una prognosi precoce, laddove l'elemento clinico ci potrebbe solo fornire dei dati retrospettivi.

Concludendo due sono gli elementi citologici d'importanza diagnostica speciale: uno positivo: l'eosinofilo, l'altro negativo: la cellula endoteliale.

Gli elementi bianchi, specie i linfociti quando sono presenti in buon numero sono sempre la spia di una attività e perciò hanno un valore prognostico.

Etiologia dei versamenti nel pneumotorace.

Le ricerche citologiche, la cui esposizione noi abbiamo ora fatta, ci possono autorizzare a delle deduzioni circa la natura delle pleuriti che si osservano nel corso di un pneumotorace artificiale. A lato dei versamenti di origine francamente tubercolare e di quelli a natura settica, una terza specie di pleuriti può esistere tutt'affatto legata alla presenza del pneumotorace: le pleuriti idiopatiche o spontanee nelle quali l'unico agente che noi possiamo invocare è l'agente traumatico. Che questo gruppo di pleuriti possa stare a sè lo proverebbe l'andamento clinico delle medesime, sempre benigno, diversamente da quanto avviene nella maggior parte delle pleuriti tubercolari e nelle infettive. D'altronde è ben sicuro che la frequenza delle pleuriti nei tubercolotici polmonari è maggiore in quelli trattati col pneumotorace, che negli altri. Senza dubbio si può ammettere con Graz che una inoculazione pleurica che ha potuto dimorare lungo tempo circoscritta in grazia di una aderenza pleurica possa, per il fatto della beanza della cavità nel pneumotorace, generalizzarsi, senza

(1) Lo studio ulteriore dei versamenti tubercolari benigni ci ha permesso di rilevare un carattere citologico che differenzia nettamente questo gruppo da quello delle pleuriti a grandi eosinofili e da quello delle tubercolosi maligne.

dubbio si può acconsentire con Leon, Bernard e Paraf alla possibilità di una pleurite per rottura di una aderenza o con Bard alla lacerazione pleuro-polmonare con fistolizzazione, ma queste ipotesi di meccanismi, gravi di per sè stessi, non forniscono che il punto di appoggio per la spiegazione etiologica di un gran numero di pleuriti infettive, lasciando insoluta la questione dei piccoli versamenti rapidamente fugaci.

D'altronde è logico pensare che la sierosa pleurica non resti indifferente alla presenza permanente di un corpo estraneo tra i suoi foglietti. Noi abbiamo già segnalata la sclerosi pleurica progressiva che si produce nel pneumotorace e che termina molte volte con la formazione di sinfisi malgrado il pneumotorace. Questo fenomeno è la traduzione di uno stato infiammatorio cronico che è legato ad una causa di irritazione permanente.

D'altronde il gas rinchiuso nello spazio pleurico obbedisce a tutte le leggi fisiche dei gas e sopratutto a quelle dell'espansione. È infatti a questa proprietà che è dovuto il collasso polmonare.

Gli elementi molecolari che si spostano urtando senza tregua contro la superficie dell'epitelio pleurico con una forza che varia col numero delle molecole e quindi colla pressione del gas, determinano tanti piccoli urti che non possono rimanere senza conseguenze sulla capacità di reazione e sulla resistenza generale della pleura che in condizioni normali possiede un forte potere difensivo. Un altro fatto non senza importanza sulla determinazione di questo traumatismo è il coefficiente di assorbimento dei gas. Tanto più basso sarà questo, tanto più grande lo sforzo biologico della cellula endoteliale e quindi tanto più compromessa la capacità difensiva di questa contro gli agenti nocivi. Le esperienze di Hoppe-Seyler, Ewald, Wintrich, hanno dimostrato che il passaggio dei gas dalla cavità pleurica nel sangue non avviene per osmosi, ma al contrario è dovuta ad una funzione attiva, vitale della cellula epiteliale.

Se noi possiamo ammettere una certa facilità di assorbimento per osmosi dell'ossigeno, noi lo dobbiamo escludere per l'azoto. Per esso dobbiamo considerare le difficoltà di penetrazione nei tessuti circostanti che per struttura naturale sono già saturi di azoto. Noëtzel ha dimostrato la diminuzione di resistenza della pleura quando nella sua cavità sia stato introdotto dell'azoto. Delle culture virulenti di stafilococco iniettate nella cavità pleurica di conigli trattati con pneumotorace determinarono una pleurite con versamento laddove le medesime culture non determinarono alcun incidente in una pleura integra di coniglio. Koeniger dimostrò pure che una cultura di stafilococchi inoculata nel cavo pleurico di un coniglio trattato con pneumotorace esalta la propria virulenza in rapporto alla diminuzione del potere difensivo della pleura. Meyer dimostrò ancora che la diminuzione della capacità di assorbimento è proporzionale alla estensione della superficie in rapporto con un liquido o con un gas. Noi stessi dopo di aver provocato un pneumotorace con alte pressioni in un cane sano vedemmo in seguito ad un forte raffreddamento intervenire un versamento del lato del pneumotorace.

Noi sappiamo che i portatori di un pneumotorace sono più sensibili di qualunque altro alle modificazioni fisiche e specialmente al freddo.

La sensibilità al freddo, comune presso gli individui deboli ed anemici,

può essere sufficente durante un pneumotorace a provocare un disquilibrio vaso-motorio nel territorio perpleurico capace di influenzare la secrezione pleurica. Noi, infatti, sappiamo che l'endotelio pleurico ha fisiologicamente una funzione secretrici. Noi constatiamo del resto nella patologia umana una speciale sensibilità degli epitelii al freddo.

Sono abbastanza comuni e note le congiuntiviti, le rinorree e le enteriti cosidette a frigori. Il medesimo meccanismo patogenetico può invocarsi anche per l'epitelio pleurico: del resto è ammesso in clinica il rapporto tra raffreddamento e pleurite.

Su questo primo fenomeno di semplice iperesecrezione pleurica può innestarsi un elemento infettivo che talora può spiegare i fenomeni generali che si vedono precedere certi piccoli versamenti pleurici passeggeri.

Potremmo adunque ammettere per quanto riguarda la etiologia di una parte dei piccoli versamenti benigni, due specie di essudati: uno asettico e uno settico per germi poco virulenti; che si rivela citologicamente con una *poussée* iniziale di polinucleari neutrofili seguìti da eosinofilia quando il versamento per lo spegnersi dell'infezione diventa asettico. Non dobbiamo però dimenticare che questi fatti avvengono in un individuo tubercoloso nel quale perciò anche la resistenza locale degli elementi può essere diminuita per l'azione tossica dei veleni del bacillo.

La fragilità di tutti i tessuti, ma specialmente delle sierose, è stata dimostrata da Poncet. Solo in questo largo senso « di una predisposizione tossica » noi possiamo considerare tutte le pleuriti nei tubercolotici come di origine tubercolare.

Ma poniamo bene in chiaro d'altra parte che esistono e sono frequenti nei tubercolotici delle vere pleuriti tubercolari, a quadro citologico proprio, come noi vedemmo.

Però anche fra esse noi crediamo debba farsi una distinzione: Vi sono delle pleuriti a formula citologica tubercolare fin dall'inizio che presentano un andamento tutt'affatto differente, benigno per le une, maligno per le altre. Noi pensiamo che sia legittimo il cercare la ragione di queste differenze nella loro eziologia. Le prime non sono che la spia di un processo attivo delle vicinanze e sono poco temibili. Possono dar luogo a dei versamenti abbondanti e durevoli; ma sono sempre suscettibili di un riassorbimento spontaneo e di una scomparsa completa, hanno poca tendenza alla organizzazione, e possono evolvere senza portare alcun pregiudizio alla condotta della cura, sono più frequenti nelle donne ed intervengono specialmente all'epoca delle mestruazioni.

Le altre sono la manifestazione di una tubercolosi pleurica evolutiva sia che si tratti di un risveglio di una localizzazione antica, sia di un focolaio recente di inoculazione. Esse sono sempre gravi ed hanno una influenza disastrosa sulla condotta della cura in ragione della loro tendenza plastica. Non ci sorprende adunque di vederle apparire precocemente in ammalati a pneumo-

---

NOTA. — Non crediamo che il volume del gas rinchiuso nel cavo pleurico subisca delle modificazioni in rapporto colla temperatura esterna. È vero che Staehling sui cadaveri, per raffreddamento a — 20, riuscì a dimostrare una diminuzione del volume del gas pari ad 1/14 di quello iniziale, ma le condizioni di esperienza erano però tutt'affatto particolari!

torace parziale nei quali la presenza delle aderenze testimonia una localizzazione pleurica persistente.

Nel corso di un pneumotorace data la resistenza minore della pleura agli agenti infettivi possono altresì verificarsi delle vere pleuriti settiche primitive o secondarie di origine endogena o esogena che nulla presentano di diverso da quelle conosciute nella clinica, all'infuori della reazione linfocitaria già descritta.

I versamenti si formano sia nei pneumotoraci completi che in quelli parziali (con aderenze). Il fatto che sia più frequente in questi ultimi, secondo noi sta in rapporto con ciò che il pneumotorace presuppone sempre delle lesioni polmonari gravi, nelle quali difficilmente la pleura è indenne. Vi sono tuttavia certi individui con un pneumotorace incompleto ed antico che non hanno mai avuto pleuriti essudative durante il trattamento.

Ciò sta in rapporto con un fattore di resistenza personale innegabile.

Il riassorbimento dei versamenti è strettamente legato alla eziologia delle pleuriti. Esso è dovuto ad un fenomeno attivo al quale prendono parte gli elementi cellulari endoteliali ed i vasi peripleurici.

Mayer ha dimostrato che la differenza della pressione osmotica non ha nessuna importanza; al contrario gli essudati in via di aumento hanno sempre una pressione osmotica superiore a quella del sangue: l'inverso notò in quelli in via di diminuzione: ciò indica che l'assorbimento non si fa in modo passivo. La presenza dei cloruri e dell'albumina ha scarsa importanza.

Nei versamenti idiopatici nei quali le lesioni della cellula epiteliale sono superficiali, l'assorbimento ha luogo rapidamente. Nei versamenti specifici l'assorbimento è lento poichè le lesioni dei vasi e dei linfatici sono profonde: *le pareti di questi sono infatti infiltrate, ispessite, l'endotelio loro rigonfio e in parte assente.* La persistenza dei fatti infiammatori nei vasi non può che essere nociva alla funzione delle cellule epiteliali e poichè esse hanno la funzione di elementi capaci di assorbire, ne viene che il liquido nel cavo pleurico aumenterà per la essudazione dai vasi senza poter essere riassorbito. Dal tessuto connettivale peripleurico infiammato avanzano allora i fibroblasti che iniziano l'organizzazione dell'essudato; la quantità enorme dei vasi neoformati del giovane tessuto funzionerà allora come superficie assorbente e noi sotto questo punto di vista *consideriamo la formazione di aderenze come un processo vicariante.*

CONCLUSIONI.

I versamenti pleurici che si verificano nel corso di un pneumotorace non sono adunque tutti di origine tubercolare: essi possono presentare la eziologia più diversa: la distinzione eziologica è abbastanza sicura e si fonda sopratutto sull'esame citologico del liquido pleurico. Pur tuttavia anche clinicamente ciascuno di essi presenta dei caratteri che possono essere di aiuto per la diagnosi. Noi li dividiamo in tre gruppi, di ciascuno dei quali riassumiamo i caratteri clinico-citologici:

I. Pleuriti idiopatiche. — *a*) Precocità dell'essudato che compare di preferenza nelle prime settimane dall'inizio del pneumotorace, per lo più scarso, senza tendenza ad aumentare e passa generalmente senza che ci se ne accorga;

b) Assenza quasi sempre assoluta di turbe generali, assenza di segni locali che possano far sospettare la presenza di un focolaio infiammatorio: tutt'al più qualche dolore puntorio; talora si constata un elevamento rapido della temperatura che è sempre passeggera e cade per crisi;

c) Brevità dell'evoluzione, riassorbimento sempre spontaneo del versamento;

d) Disparizione completa del versamento senza sequele constatabili;

e) Formula citologica caratterizzata da eosinofilia a grandi cellule;

f) Scarso contenuto in albumina;

g) Scarso potere di coagulabilità;

h) Eziologia indipendente della malattia primitiva, ma in rapporto solo all'azione traumatizzante del gas sulla pleura;

i) Difficile riproduzione dopo la puntura evacuatrice.

II. PLEURITI TUBERCOLARI. — 1° *Benigne*. — *a*) Senza fenomeni generali, ad evoluzione più o meno lunga, senza temperatura;

b) Versamento scarso con tendenza al riassorbimento spontaneo, completo che recidiva facilmente, ma che non lascia mai traccie profonde nella pleura;

c) Accompagna per lo più i pneumotoraci totali; non ostacola la colassoterapia;

d) Contenuto in albumina elevato;

e) Formula citologica a grandi linfociti in primo tempo, a piccoli in secondo tempo;

f) Assenza di qualunque risentimento sia sullo stato generale, che sulla evoluzione locale dei focolai polmonari.

2° *Maligne*. — *a*) Andamento subacuto con fenomeni generali ora rumorosi, ora insidiosi, ora decrescenti, ma sempre durevoli. Evoluzione lunga con febbre continua o intermittente che tradisce il processo tubercolare, risentimento sullo stato generale e sulla evoluzione dei focolai polmonari che sono sempre aggravati;

b) Versamento generalmente con tendenza a crescere, a recidivare, che sparisce difficilmente e si organizza con facilità e facilmente diventa emorragico;

c) Formula citologica caratterizzata dalla presenza di macrofagi, di linfociti grandi in primo tempo, di piccoli in secondo tempo e dalla assenza di cellule endoteliali;

d) Contenuto in albumina piuttosto elevato;

e) Sequele sempre constatabili;

f) Accompagna per lo più dei pneumotoraci parziali dei quali ostacola la continuazione.

3° *Settiche*. — *a*) Andamento acuto con fenomeni generali marcati sempre presenti e duraturi;

b) Apparizione in qualunque pneumotorace totale o parziale ed aumento rapido del liquido;

c) Diminuzione progressiva dei fenomeni acuti, riassorbimento dubbio del versamento che raramente diventa un piccolo versamento;

d) Evoluzione variabile in rapporto al processo infettivo causale;

e) Formula citologica caratterizzata da leucocitosi; talora da linfocitosi quasi pura, elementi microbici.

I versamenti presentano le caratteristiche citologiche da noi notate al loro inizio, in seguito la formula diventa meno netta e caratteristica. Gli antichi versamenti per il fatto stesso che restano non riassorbiti si debbono considerare come tubercolari.

La presenza di elementi ben conservati, versantisi in *poussée* fa sempre prevedere un aumento del liquido del versamento. Questa classificazione che tende a consacrare a lato delle pleuriti settiche e bacillari una nuova classe di pleuriti, le *traumatiche asettiche*, in esclusivo rapporto colla presenza del pneumotorace all'infuori quindi di qualsiasi inoculazione pleurica, solleva immediatamente una obbiezione per la presenza pressochè costante nei loro versamenti del bacillo di Koch (Bernard, Paraf, Hansen, Nardi, ecc.).

Questa obbiezione noi l'abbiamo prevista e ad essa abbiamo risposto mettendo in dubbio come non abbastanza provato il valore del bacillo di Koch dal punto di vista patogenetico in quanto esso può essere presente in tutti i liquidi organici di un tubercoloso. Perciò è lecito supporre che non tutti gli incidenti che sopravvengono in un tubercolotico debbano essere considerati come specifici in base alla sola presenza del bacillo.

L'obbiezione ha però un valore dal punto di vista pratico. Infatti nelle pleuriti spontanee, idiopatiche l'intervento precoce è non solo consigliabile, ma raccomandabile poichè per esso si abbrevia la evoluzione della pleurite non avendo il liquido tendenza a riprodursi; nelle tubercolari invece esso è inutile ed anche dannoso nel periodo di accrescimento del versamento.

La evacuazione precoce è consigliabile altresì nei versamenti spontanei se essi dimorano non completamente riassorbiti per troppo lungo tempo, poichè è molto facile in tali casi una inquinazione tubercolare. Può darsi che la permanenza del liquido delle pleuriti idiopatiche nella cavità toracica sia di per sè dannosa. Ricordiamo ancora in proposito che molti autori, tra cui Widal, trovarono i liquidi con eosinofilia più tossici degli altri.

Le considerazioni sopra esposte lasciano intatta la questione della evacuazione dei versamenti tubercolari cronici e segnatamente dei versamenti suppurati. Bernard e Rossel di Leysin in un importante lavoro ancora inedito, del quale hanno avuto la cortesia di darci comunicazione, preconizzano la puntura sistematica dei versamenti cronici. Essi giustificano questa condotta nel timore che l'essudato fibrinoso abbia un valore importante nella formazione delle sinfisi tardive e nelle riespansioni polmonari consecutive che compromettono il risultato del pneumotorace.

Questa osservazione è certamente della massima importanza. Se si ammette la interpretazione che noi abbiamo data che tende a considerare la produzione del tessuto di neoformazione, talora rapido e insospettato, come un fenomeno vicariante destinato a facilitare il riassorbimento del liquido, si sarà condotti ad avvicinarci alla opinione dei medici svizzeri. In realtà a questo riguardo solo la presenza del liquido può essere considerata generatrice delle

aderenze, la sua soppressione sistematica il solo mezzo per prevenirle. D'altronde abbiamo visto che la formazione delle aderenze è sopratutto in rapporto col tipo della pleurite tubercolare.

Le classificazioni da noi proposte hanno l'inconveniente di tutte le restrizioni schematiche. Ripetiamo che tutte le forme di transizione esistono tra l'una e l'altra, però un'osservazione paziente, costante, porterà sempre alla ricostruzione di uno schema che permetterà la diagnosi di natura e la prognosi. Sopratutto importante è l'esame citologico che non dovrebbe mai trascurarsi poichè è il solo che possa darci sempre e precocemente i criteri esatti capaci di guidare la nostra condotta durante la non facile costituzione di un pneumotorace.

Hauteville, 27 settembre 1920.

BIBLIOGRAFIA.

NÖTZEL. Deutsch Arch. f. Klin. Chir., Bd. 86, S. 679.
KÖNIGER. Verhandl. d. Deutsch. Kongress f. inn. Medizin, Wiesbaden, 1913, S. 397.
MEJERSTEIN. Brauess Beiträge f. Klin. der Tub., Bd. 24, S. 19.
EPPINGER. Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. 72, S. 34.
STÄUBLI. Ergebn. der inn. Medizin, Bd. II, S. 72.
STAETTELIN. *Gaswechsel und Energieverh. nach Nahrungesaufnahme.* Zeitschr. f. Klin. Medizin, Bd. 66, S. 241.
MEYER H. Deutsch Arch. f. Klin. Med., Bd. 85, S. 149.
MAYER. Le pneumothorax therap., vol. I, n. 1 e 2.
F. APERT et CAMBASSEDES. *Les artrites purulentes aiguës aseptiques.* Presse médicale, n. 71, 26 novembre 1919.
CALMETTE. *Infection tuberculeuse.* — Masson, 1920.
RIST-PFEFFER. *Exsudat à eosinophiles et à mastzellen au cours de pneumothorax.*
BERNARD-PARAF. *L'origine des épanchements pleuraux consécutifs aux pneumothorax chez les tuberculeux.* Presse Médicale, 1914, n. 18.
SIMON et STASSANO. Soc. Biolog., juillet 1913.
STAUBLI. *Klin. med. Exper. Untersuchungen über Trichinosis und über die Eosinophilia im Allgemein.* Deutsch Arch. f. Klin. Med., LXXXV.
JIMESES ASUA. *La formula leucocitaria de la tubercolosis.* Archives Espanoles de tisiologia.
SABRAZES. *Pleur. eosinophiles par infarctus pulm.* Gaz. hebdomadaire des Sc. Méd. de Bordeaux, octobre 1917.
SIGNORELLI. *Contributo allo studio dei versamenti infiammatori delle diverse sierose.* Policlinico, pag. 452-462, 1903.
OPIE. *The occurence of cells with eosinophiles granulations and their relation to nutrition.* American Journal of the Med. Science, c. XXVII, 1904.
PETZETAKIS. *Eosinophil. et basof. pleur. constant dans les épanchements hémorragiques aseptiques.* Soc. Biolog., 27 avril 1918. Presse Médicale, n. 29, 1918.
KURASHIGE (Teigi). *Sur la présence des bacilles tuberc. dans le sang circulant des tuberculeux.* IV Comm. Zeitschr. f. Tuberk., LXVIII, f. 5, 1912.
KENNERKNECHT. *Présence du bacille tub. dans le sang de l'enfant.* T. XXIII, 1912.
RUMPF. Münchener medizinische Wochenschrift, n. 36, 1912.
ROSENBERG. Ibidem, n. 8, 1913.
QUERNER. Ibidem, n. 8, 1913.
KAHN. Ibidem, n. 7, 1913.
DESONBURG-PORCHER. Soc. Biolog., 1895.
NICOLAS DESCOS. Ibidem, 1902.
DUMONT. *Contribution à l'étude des albumines des épanchements pleureaux et péritoneaux.* Thèse de Paris, 1919.
LÉON AUDAIN. *La médication rationelle leucog.* — Maloin, éditeur, 1919.
GEEROERD. XV Congrès de Médecine de langue française. Bruxelles, 1920.
BESANÇON LABBÉ. *Traité d'Hématologie.* — Masson, Paris, 1904.
ROSSEL. *Les épanchements du pneumothorax.* — Thèse, 1920, Leysin.

III.

Ospedale Maggiore di San Giovanni Battista e della Città di Torino
Divisione medica diretta dal prof. Luigi Fornaca

Contributo alla cura della tubercolosi polmonare col pneumotorace artificiale.

Osservazioni e note cliniche del dott. Francesco Rodano, assistente.

Da quando Forlanini (1) nel 1882 introdusse nella terapia il p. a. come mezzo di cura della tubercolosi polmonare, numerosi lavori sono stati pubblicati sull'argomento, alcuni contrari al metodo, per la maggior parte favorevoli. Però è tanta l'importanza di questo mezzo terapeutico, è così vario il modo di reagire dell'organismo ad esso, sono così numerose ed impreviste, e spesso in senso favorevole, le sorprese che durante la cura si possono avere che ogni contributo nuovo alla sua applicazione non deve essere ritenuto inutile. Per questo appunto, anche per suggerimento del prof. L. Fornaca, che vivamente ringrazio per i consigli di cui mi fu largo, m'indussi a pubblicare i risultati ottenuti in una serie abbastanza numerosa di casi durante un periodo di circa 7 anni di osservazioni, persuaso che quanto più numerosi casi verranno studiati, quanto meglio sarà conosciuto il meccanismo di azione ancora oscuro del p. a., tanto maggiore vantaggio si potrà ritrarre da questo prezioso sussidio terapeutico, al quale una conoscenza vaga e l'abuso sovente senza scrupoli avutosi nel suo impiego non hanno finora permesso nel campo pratico quella diffusione che la tecnica facile e la quasi assoluta innocuità gli avrebbero già dovuto fin d'ora assicurare.

Ed ora vengo rapidamente all'esposizione dei casi:

Caso n. 1. — Maria L., d'anni 18, sarta. — Lesioni diffuse a sinistra con caverna al lobo superiore.

Caso n. 2. — Mario M., d'anni 18, studente. — La malattia si sviluppò dopo una broncopolmonite acuta. Dopo 16 mesi di cura questa viene interrotta; non vidi più l'ammalato; seppi che sentendosi perfettamente bene e credendosi guarito, si mise a fare vita strapazzata, non usandosi nessun riguardo. Dopo un anno dall'interruzione della cura moriva per una malattia dell'apparato respiratorio durata una ventina di giorni.

Caso n. 3. — Giovanni C., d'anni 16, meccanico. — Emottisi ripetute, lesioni a tutto il polmone di sinistra con grossa caverna al lobo superiore e forti aderenze alla base: il p. a. riesce facilmente fatto posteriormente. Leggere emottisi dopo il 12° e 14° rifornimento, spostamento notevole del cuore a destra. Bronchite acuta a tutto il polmone destro con febbre e cardiopalmo, rumore sistolico alla punta. Sospesi i rifornimenti, lentamente i fenomeni bronchiali scompaiono; riprendo i rifornimenti dopo 47 giorni e continuo la cura per 13 mesi. La sospendo per la mia partenza alla fronte; seppi ultimamente che l'ammalato era stato visto in buone condizioni di salute ancora l'anno 1918, cioè tre anni dopo la sospensione della cura.

(1) Le storie cliniche in esteso e la bibliografia saranno pubblicate negli estratti.

Caso n. 4. — Clara Z., d'anni 17, persona di servizio. — Infiltrazione di tutto il lobo superiore di sinistra. Dopo 4 mesi leggera emottisi seguita due giorni dopo, alla comparsa delle mestruazioni, che mancavano da sei mesi e che si accompagnarono per due giorni a febbre elevata; continuo la cura per 15 mesi; aumento di Kg. 10.500. La rividi cinque mesi dopo la cessazione della cura, mi disse di sentirsi bene e di non avere alcun disturbo e di non essere, appunto per questi motivi, più venuta a farsi vedere.

Caso n. 5. — Maddalena C., d'anni 23, contadina. — Infiltrazione al lobo superiore di destra. Fa la cura ambulatoriamente venendo a Torino dal suo paese (Canale) per 17 mesi fino al dicembre 1914; la rividi nel maggio 1915 sei mesi dopo cessata la cura e su tutto l'ambito polmonare destro si udivano numerosi sfregamenti, mobilità polmonare conservata. Ebbi sue notizie nel marzo 1920 dal dottor S. Occhetti di Canale, che vivamente ringrazio. La C. sta benissimo e accudisce ai faticosi lavori della campagna.

Caso n. 6. — Luigia S., d'anni 25, impiegata. — Emottisi ripetute, febbre alta, infiltrazione su tutto il polmone di destra. Si pratica la cura per 16 mesi. Alla mia partenza per la guerra (giugno 1915) l'ammalata da 8 mesi aveva cessato i rifornimenti, il polmone si era riespanso, condizioni generali ottime.

Caso n. 7. — Primo F., d'anni 21, meccanico. — Infiltrazione ai lobi superiori e medio destro, sintomi cavitari al lobo superiore. Dopo sei mesi di cura la interrompe bruscamente e parte da Torino. Lo rividi dopo 8 mesi in ottime condizioni di salute. Polmone di destra riespanso, non rantoli, nè respiro bronchiale. Non volle continuare la cura ritenendosi guarito.

Caso n. 8. — Margherita D., d'anni 24, cameriera. — Infiltrazione su tutto il polmone di destra, caverna nella regione sottoclavicolare destra, emottisi, febbre elevata, polso frequente. Rantoli all'apice di sinistra; dopo sette rifornimenti, febbre, tosse, escreato cessati. Dopo 10 rifornimenti l'ammalata lascia l'ospedale con collasso polmonare completo. Rientra dopo 20 giorni in seguito ad emottisi ripetute, febbre elevata (40°), si riprendono i rifornimenti, le emottisi cessano e la cura prosegue regolarmente per altri 4 mesi con notevolissimo profitto dell'ammalata. Questa volle ritornare al suo paese e non ebbi più sue notizie.

Caso n. 9. — Giulio R., d'anni 17, parrucchiere. — Infiltrazione al lobo superiore di destra, sintomi cavitari nella fossa sottoclavicolare destra. Fu la cura per circa 15 mesi. Lo rividi quest'anno (1920) dopo cinque anni dalla cessazione della cura, condizioni generali ottime, polmone riespanso, leggera retrazione del torace in corrispondenza dei primi tre spazi intercostali di destra. L'ammalato prestò per due anni servizio militare al fronte.

Caso n. 10. — Alessandra C., d'anni 22, sarta. — Infiltrazione su tutto il polmone di sinistra e sull'apice destro. Dopo 12 giorni miglioramento notevole, scomparsi i rantoli di destra, l'ammalata esce e continua la cura ambulatoriamente; notevolissimo spostamento cardiaco verso destra. Insorge versamento pleurico a sinistra e quasi contemporaneamente sul cuore rumore sistolico dolce, quasi musicale, che persistette per vari mesi. L'ammalata alla mia partenza per il fronte sospese la cura; visitata più tardi da un distintissimo sanitario della città, questi le riscontrò lesioni diffuse anche a destra con notevole peggioramento dello stato generale.

Caso n. 11. — Sebastiano F., d'anni 19, cameriere. — Infiltrazione al lobo superiore e medio di destra, sintomi cavitari nella regione sottoclavicolare destra. Dopo 22 giorni di cura in ospedale l'ammalato esce aumentato di Kg. 3.500 di peso, continua la cura ambulatoriamente. Dopo sei mesi versamento pleurico a destra che pel suo volume eccessivo dev'essere in parte svuotato. Dovendo partire per la guerra affidai l'ammalato ad un collega che continuò la cura fino a 20 mesi fa. L'A. prestò servizio militare per tre mesi e poi venne

riformato per esiti di pleuriti. Lo vidi nel dicembre 1919. Stava benissimo. era cresciuto ancora di 5 Kg., tosse ed escreato cessati. Il polmone di destra riespanso respirava, leggera retrazione alla parte superiore del torace di destra.

Caso n. 12. — Giovannina B., d'anni 19, stiratrice. — Infiltrazione di tutto il polmone di destra, febbre elevata (40°), emottisi ripetute. S'inizia il p. a. Dopo un periodo di relativo benessere, l'ammalata improvvisamente si aggrava, dispnea e cianosi intensissime, emottisi, rantoli numerosi a sinistra, dopo una ventina di giorni l'ammalata muore.

Caso n. 13. — Margherita G., d'anni 23, cameriera. — Infiltrazione in tutto il lobo superiore di sinistra.

Caso n. 14. — Maddalena B., d'anni 24, donna di servizio. — Infiltrazione e sintomi cavitari lobo superiore di destra.

Caso n. 15. — Francesca D., d'anni 22, contadina. — Emottisi ripetute. Febbre, deperimento. Infiltrazione al lobo superiore di destra; decorso regolarissimo, scomparsa di ogni sintomo morboso dopo circa 40 giorni, cura durata 17 mesi e mezzo, guarigione che dura da 5 anni.

Caso n. 16. — Vincenzo M., d'anni 19, studente. — Lesione cavitaria, lobo superiore sinistro; decorso regolarissimo in un primo periodo, quindi versamento pleurico, bronchite diffusa febbrile all'altro polmone. Risoluzione. Condizioni generali ottime, continua la cura.

Caso n. 17. — Federico T., d'anni 23, impiegato. — Emottisi imponenti, lesione a tutto il polmone destro e base di sinistra, febbre elevatissima, anemia accentuata. P. a.: miglioramento notevolissimo, dopo un paio di mesi pleurite a destra e diffusione della malattia all'altro polmone, febbre elevata. Sospesa la cura: col riposo, e cure mediche, miglioramento notevole; si riprende la cura: scomparsi tosse, febbre, escreato. Condizioni generali buone, continua la cura.

Caso n. 18. — Alberto A., d'anni 22, studente. — Infiltrazione a tutto il polmone sinistro con sintomi cavitari in alto, febbre elevata. P. a.: dapprima con scarsi risultati, dopo 12 rifornimenti dolore vivissimo, febbre elevata, quindi apiressia e miglioramento rapidissimo, progressivo, continuo. Aumento di 15 Kg. di peso, continua la cura.

Caso n. 19. — Battista M., d'anni 32, impiegato. — Infiltrazione al lobo superiore di sinistra, rantoli all'apice di destra.

Caso n. 20. — Casimiro B., d'anni 24, meccanico. — Emottisi, infiltrazione a tutto il polmone destro. Decorso regolarissimo, bronchite acuta presto risolta, scomparsa di tutti i sintomi morbosi. Continua la cura.

Caso n. 21. — Giovanni D., d'anni 25, meccanico. — Infiltrazione a tutto il polmone di destra.

Caso n. 22. — Ernesto A., d'anni 29, contadino. — Infiltrazione su tutto il polmone di sinistra; numerose aderenze, qualche rantolo nella fossa sopraspinosa destra.

Caso n. 23. — Alberto C., d'anni 23, meccanico. — Emottisi ripetute, infiltrazione su tutto il polmone di sinistra, anemia, dimagramento. Decorso regolarissimo con scomparsa rapida e definitiva di tutti i sintomi morbosi. Notevole spostamento cardiaco verso destra con rumore e fremito sistolici alla punta. Continua la cura.

Caso n. 24. — Giovanni S., d'anni 22, meccanico. — Infiltrazione e caverna al lobo superiore di sinistra e aderenze alla base.

Caso n. 25. — Giacomo C., d'anni 24, contadino. — Infiltrazione ai lobi superiore e medio di destra, fatti cavitari in alto. Decorso regolare, dopo due mesi versamento pleurico con peggioramento delle condizioni generali che in seguito però lentamente vanno migliorando. Continua la cura.

CASO N. 26. — Luigi T., d'anni 25, contadino. — Infiltrazione al lobo superiore e medio di destra.

CASO N. 27. — Emiliano A., d'anni 26, commerciante. — Lesioni a tutto il polmone di sinistra; forte ispessimento pleurico. A due riprese a distanza di circa 8 mesi presentò, in seguito a rifornimenti di azoto, gravi disturbi nervosi (vertigini, nausee, cefalea, senso di stordimento, paraparesi), che andarono scomparendo in una diecina di giorni. Dall'aprile 1920 è entrato in un sanatorio e non ne ebbi più notizie.

Il materiale che ho potuto raccogliere in queste mie osservazioni è vario e si presta, sia per i risultati ottenuti, sia per essere stati, alcuni casi in ispecie, seguiti per numerosi anni, a varie considerazioni d'indole pratica e teorica.

Sorvolo sulla tecnica oramai da tutti conosciuta ed entrata nella pratica quasi comune; solo accennerò come mi sia sempre trovato benissimo per aver seguìto i consigli di Forlanini, di fare cioè rifornimenti quanto più possibilmente frequenti, ma piccoli in modo da non lasciare abbassare mai troppo la pressione e da non diminuire eccessivamente la trazione utile esercitata sulle lacinie pleuriche in casi di aderenze.

È nozione comune ormai come siano facili e frequenti le pleuriti nel decorso della cura pneumotoracica: è noto pure come varia possa essere la loro origine e la loro patogenesi: accennerò soltanto come in quei casi (n. 10, 16 e 25) in cui dovendo gli ammalati venire da paesi fuori di Torino era necessario allontanare quanto più fosse stato possibile i rifornimenti e dovevo portare perciò l'azoto a forte pressione nel cavo pleurico, in questi appunto io abbia avuto i versamenti più cospicui e persistenti dovuti con ogni probabilità ad un meccanismo uguale a quello di cui parla Breccia (2), ad uno stiramento cioè dell'ilo polmonare da qualche briglia pleurica con consecutiva stasi nell'ambito del circolo venoso pleuro-polmonare. E credo che ciò sia anche confermato, oltrechè dal fatto che allontanando i rifornimenti e facendoli più scarsi, sovente il versamento si riduceva anche rapidamente, dall'osservazione che in tutti gli altri casi nei quali mi mantenni sempre a pressioni relativamente poco alte non ebbi a rilevare versamenti pleurici o se questi si producessero furono sempre così scarsi da non dare nè sintomi nè disturbi; quantunque anche in questi, come nei casi precedenti, forse anzi più ancora che in quelli, non siano mancate le irritazioni della pleura causate dalle punture per l'introduzione del gas, irritazioni alle quali si possono certamente far risalire, come dimostrò fin da principio Forlanini stesso, alcuni versamenti. Piuttosto io credo che oltre al meccanismo sopra detto nella produzione dei versamenti pleurici abbiano pure influenza non indifferente le fatiche e gli strapazzi ai quali imprudentemente e con una leggerezza inspiegabile, nonostante le più vive raccomandazioni in contrario, si assoggettano spesso gli ammalati: i casi n. 16 e 17 ne sono la conferma evidente.

A proposito dei versamenti pleurici farò ancora notare come la maggioranza degli autori raccomandi in questi casi l'astensione da ogni intervento e sconsigli in modo quasi assoluto, eccetto in casi eccezionalissimi, la toracentesi. Io non fui così rigoroso nel trattamento e varie volte, quando il versamento raggiungeva un volume ragguardevole, lo svuotavo iniettando succes-

sivamente una quantità di azoto sempre minore però di quella del liquido estratto: e non ebbi mai alcun inconveniente. In un solo caso il liquido si fece corpuscolato e tale rimase per circa un mese, quindi ridivenne limpido. In due casi anzi dopo lo svuotamento notai una discesa rapida costante della temperatura e un miglioramento notevole nello stato generale e nel decorso ulteriore della malattia. Per mio conto quindi credo che, usando di tutte le precauzioni di asepsi necessarie, lo svuotamento dei versamenti abbondanti o nettamente infiammatori con febbre elevata, non sia affatto pericoloso, ma anzi spesso possa recare un vero e notevole giovamento all'ammalato.

Su un altro fatto vorrei insistere, già da altri del resto notato, ma che ha un'importanza pratica non indifferente; sul fatto cioè, che spesso, per non dire quasi sempre, i buoni risultati del pneumotorace si fanno già sentire e continuano a mantenersi anche senza che si sia raggiunta la compressione completa del polmone, quando cioè ancora il polmone ammalato continua a respirare non solo, ma quando all'ascoltazione di esso si odono rantoli: in questi casi continuando a mantenere il polmone sotto una pressione di pochissimo superiore allo zero si ottiene a poco a poco la scomparsa di tutti i sintomi soggettivi della malattia, non solo, ma lentamente, dopo il ritorno alla temperatura normale, si assiste alla graduale scomparsa dei rantoli e del respiro su tutto l'ambito del polmone sottoposto alla cura.

Come spiegare in questi casi l'azione così precoce del p. a.? Entrano anche quì certamente in gioco le stesse cause varie e molteplici che possono spiegare la guarigione del polmone meno colpito nei casi di lesioni bilaterali; ma il miglioramento può in parte trovare anche la sua ragione, come ammettono Ferrio (3), Morpurgo (4), Cantani e Arena (5), nella stasi che subito si ottiene e dà origine a produzione di connettivo con trasformazione del processo distruttivo polmonare in processo fibroso sclerosante.

Ricordo ora qui il caso n. 17 perchè è un esempio magnifico della possibilità, anzi dell'interesse di tentare il p. a. in certi casi, anche se in essi non si abbiano tutte le indicazioni classiche per la sua applicazione; parlo, cioè, di quegli ammalati nei quali in seguito ad una riacutizzazione di una lesione polmonare sopravvenuta nel corso di una tubercolosi ad andamento torpido o in seguito ad emottisi imponenti e ripetute con risveglio brusco delle lesioni prima quasi croniche, e trapianto di nuovi focolai, la malattia assume un decorso rapidissimo, la febbre è elevata e si fanno localizzazioni nell'altro polmone: in questi casi quasi sempre la lesione rapidamente progressiva conduce in un termine brevissimo all'esito letale; in questi malati, ripeto, se anche la lesione è bilaterale l'intervento col p. a., come sostengono ormai molti autori, e come dimostra il caso accennato, è indicato. Per quale meccanismo in questi casi la lesione recente dell'altro polmone guarisca, e spesso anche rapidamente, gli autori non sono ancora d'accordo. Voglio però ricordare per analogia, e perchè forse può servire a chiarire, almeno per alcuni casi, il meccanismo della guarigione, come ultimamente Uffreduzzi (6) e Forni (7) abbiano ottenuto risultati analoghi nelle lesioni tubercolari bilaterali del rene, dopo la nefrectomia dell'organo maggiormente colpito dalla malattia.

Ma i risultati ottenuti col p. a. sono poi veramente duraturi e non cessano poco dopo la sospensione della cura? I casi n. 3, 5, 9, 11 e 15 rispondono esaurientemente alla domanda. In tre la guarigione data da più di 5 anni ed in uno ha passato, quì è veramente il caso di dirlo, la prova del fuoco del servizio militare in zona di guerra, negli altri dura da tre a due anni rispettivamente e in tutti e cinque i casi si tratta di giovani nei quali le lesioni erano abbastanza avanzate non solo, ma che sia durante la cura, sia dopo di essa dovettero per le loro condizioni finanziarie lavorare senza quasi poter fare nessuna cura coadiuvante nè prendersi quel riposo, che pure ha tanta importanza nella terapia di questa malattia.

Oltre a questi 5 casi, i casi 4, 5, 6 e 7, nei quali la guarigione, quando li vidi l'ultima volta, durava oramai da un buon numero di mesi senza alcun accenno a disturbi o a sintomi che facessero credere ad una ripresa della malattia, confermano l'efficacia della cura e la durata del suo effetto. Sulla persistenza della guarigione ha però un'importanza grandissima il periodo che segue a quello nel quale la cura viene sospesa. È questo un periodo delicatissimo, in cui l'ammalato va sorvegliato frequentemente, e in cui il medico dev'essere pronto sempre a riprendere la cura al primo accenno di risveglio della malattia: appunto in gran parte a questo, al non aver cioè più potuto seguire il malato dopo la sospensione del p. a., oltre alle imprudenze commesse dall'ammalato stesso, io attribuisco nel caso n. 2 la ricaduta avvenuta dopo circa un anno e l'esito letale seguitone in breve. In quanto alla durata della cura ormai tutti gli autori sono d'accordo nel ritenere che essa debba essere continuata regolarmente a lungo, anche due o tre anni; in casi speciali poi in cui il collasso polmonare si faccia solo lentamente e parzialmente, la cura va naturalmente condotta per un maggior periodo di tempo; io di regola non sospendo mai i rifornimenti prima che siano trascorsi almeno 18 o 20 mesi dall'inizio della compressione completa del polmone, pur tenendomi sempre pronto, sorvegliando regolarmente e frequentemente l'ammalato, a intervenire e riprendere la cura al primo accenno di risveglio della malattia polmonare. Il n. 7 parrebbe contraddire però a questa opinione comune sulla durata necessaria della cura; dopo appena sei mesi dall'inizio del p. a., sospesa la cura, la sintomatologia sarebbe scomparsa non solo, ma la guarigione clinica si manterrebbe ormai da ben 8 mesi: basterebbe forse una durata della cura assai minore di quella che comunemente viene indicata come la minima necessaria? Otto mesi di apparente, per quanto perfetta guarigione, non bastano per assicurarci della realtà della durata di essa, nè un caso solo è sufficiente per costruire una regola, specialmente quando vediamo in molti altri ammalati riapparire dei sintomi della malattia che pareva guarita e vinta anche dopo un anno dalla cessazione della cura: il n. 2 insegni! Perciò anche questo caso, per quanto a primo aspetto promettente e lusinghiero, non può dare adito a troppe illusioni e sopratutto non deve servire di base per accorciare in altri casi il periodo necessariamente lungo della cura.

Alcune parole sul caso n. 27, che ha un'importanza particolare perchè fu l'unico nel quale per due volte ad intervalli lunghissimi si ripeterono fenomeni nervosi impressionanti. I disturbi accusati la prima volta: cefalea, verti-

gini, perdita temporanea della memoria, astenia intensa e senso di abbattimento e di stordimento, fenomeni tutti che scomparvero progressivamente e lentamente in circa una diecina di giorni; e quelli accusati la seconda volta: vertigini, stordimento, paraparesi agli arti inferiori, fenomeni anche questi che si andarono dileguando gradatamente in poco più di una settimana, possono essere ascritti sia alla eclampsia pleurica sia all'embolia gasosa. Dire con certezza quali di queste cause sia entrata in gioco sia l'una che l'altra volta, è difficile; la seconda volta poi i fenomeni apparvero a rifornimento ultimato, quindi ben difficile riesce ammettere in queste circostanze una embolia gasosa; d'altra pare per ammettere un'eclampsia pleurica in questo caso bisognerebbe supporre che questa si sia prodotta non già per l'introduzione dell'ago, ma per la sua estrazione, trauma questo, mi si vorrà ammetterlo, indiscutibilmente più leggero di quello, già leggero, prodotto dall'introduzione dell'ago: ad ogni modo, la spiegazione può essere accettata qualora si ammetta che questo piccolissimo traumatismo abbia concorso, sommandosi ai traumatismi precedenti, a far raggiungere il limite minimo di eccitabilità riflessa necessaria per la produzione dell'eclampsia pleurica Inoltre l'essersi ripetuti i fenomeni nervosi gravi due volte nello stesso malato, e mai in tutti gli altri malati avuti in cura, parlerebbe piuttosto per una spiccata reattività del paziente, per un'eclampsia pleurica, piuttosto che per un'embolia gasosa. Ad ogni modo è da notare come entrambe le volte i fenomeni per quanto veramente imponenti e impressionanti in un primo momento, si siano poi dileguati abbastanza rapidamente, almeno nelle loro manifestazioni più gravi, senza dover ricorrere a quei mezzi che sono consigliati in simili casi (respirazione artificiale, massaggio del cuore, iniezioni ripetute di eccitanti cardiaci e nervosi), dimostrando così una benignità relativa e un contrasto evidente coll'inizio tumultuoso e, ripeto, impressionante della sintomatologia.

Venendo ad altre considerazioni, non credo sia da passare sotto silenzio il reperto avuto nei due casi 10 e 23 di un forte rumore sistolico durato a lungo (l'osservai infatti per vari mesi) udibile su quasi tutta l'area cardiaca con uguale intensità e con gli stessi caratteri, comparso quasi improvvisamente, senza febbre, nè brividi e senza nessun sintomo soggettivo negli ammalati quando il cuore, in seguito ad un versamento aggiuntosi al pneumotorace o per un aumento nella pressione endopleurica sinistra, subì un notevolissimo spostamento verso destra. Carpi (8) accennando alla rarità della produzione di rumori endocardici nel p. a. dice che essi si formano nei grandi spostamenti del cuore particolarmente verso destra e parla della loro grande labilità e dei caratteri di rumori anorganici da essi presentati, analogamente a quanto si poteva appunto notare nel caso n. 3.

Nei casi da me osservati pure avendosi un forte spostamento del cuore verso destra, il rumore si mantenne però distintissimo senza mai modificare i suoi caratteri acustici; per varii mesi si udì sempre nettissimo su tutti i focolai d'ascoltazione, fu accompagnato da una forte accentuazione del secondo tono alla base e in uno (n. 10) da distinto fremito sistolico alla punta; però mai si notò aumento di volume del cuore, nè gli ammalati presentarono mai

fenomeni che accennassero ad uno scompenso cardiaco. Anche in questi casi perciò, se si vuole escludere l'ipotesi di un vizio valvolare da endocardite, credo che la spiegazione emessa da Forlanini e accettata pure da Breccia (9) che cioè questi rumori siano prodotti da deformazione degli orifici possa dare una ragione abbastanza plausibile del reperto riscontrato: perchè poi in certi casi non molto frequenti si abbia la produzione di questi rumori che mancano invece nel maggior numero degli ammalati con spostamenti cardiaci, anche maggiori non credo si sia ora in grado di dire, eccetto che non si voglia metterlo in rapporto con una debolezza speciale delle pareti cardiache legata alle condizioni degli ammalati, che nel mio caso erano appunto ambedue fortemente anemici e denutriti.

Anche il caso n. 3 si presta ad interessanti osservazioni: questo ammalato oltre alla lesione grave a sinistra con infiltrazione estesa ed aderenze tali da far temere quasi impossibile la cura, presentava pure lesioni non gravi a destra: nonostante che teoricamente il p. a. si presentasse assai difficile e di probabile scarso effetto, volli tentarlo: esso riuscì facilmente e in breve si ebbe un collasso quasi completo del polmone diventato rapidamente completo e totale, confermandosi così quanto era già stato notato, come cioè talora convenga tentare questo mezzo terapeutico, quando ve ne sia l'indicazione clinica, anche se possa apparire dal lato pratico assai difficile, per aderenze o per forte infiltrazione polmonare, ottenere la compressione totale del polmone. In questo caso è pure da ricordare l'insorgenza a periodo già inoltrato della cura di fenomeni bronchiali diffusi al polmone sano, fatto simile a quello avutosi pure nel caso n. 16; ad ammettere però che non si fosse trattato già di una diffusione delle lesioni specifiche a questo polmone, ma di una affezione bronchiale acuta insorta casualmente durante la cura mi confortavano oltre la nessuna gravità dello stato generale in quel periodo, la mancanza della febbre e della dispnea, anche, e sopratutto, il rapido miglioramento dei fenomeni locali e la loro completa scomparsa in poco più di un mese e mezzo. Nel dubbio però io sospesi per un certo periodo ogni rifornimento di azoto e ripresi la cura solo quando vidi i fenomeni acuti dileguarsi. Un fatto simile si presentò pure nel caso n. 20, in cui in seguito ad una causa reumatizzante insorse improvvisamente un'infiammazione acuta febbrile di tutto l'apparato bronchiale e delle prime vie respiratorie e se dapprima la comparsa di ronchi sibili e rantoli umidi numerosi a sinistra mi aveva veramente impressionato e fatto sospendere temporaneamente i rifornimenti in seguito il decorso rapidamente benigno svelò la sua origine reumatica e continuai la cura senza nessun inconveniente.

Ben diversamente si comportò il caso n. 17, in cui la lesione dell'altro polmone, migliorata notevolmente e fattasi quasi silenziosa in un primo periodo coincidente col miglioramento notevole dello stato generale, dopo l'insorgenza di una pleurite dal lato del pneumotorace si riacutizzò e si estese rapidamente accompagnata a febbre elevatissima, a tutto il polmone. Però anche in questo caso con cure opportune e sopratutto col riposo a letto, sospesa la cura pneumotoracica, le lesioni andarono progressivamente attenuandosi fino a scompa-

rire del tutto in un periodo di circa 2 mesi e mezzo, cosicchè lentamente e prudentemente potei riprendere la cura e portare l'ammalato nelle presenti condizioni generali veramente buone.

Questi casi dimostrano chiaramente come quando le condizioni generali non siano troppo cattive, l'ammalato durante la cura del p. a. possa sopportare e con relativa facilità vincere senza conseguenze le eventuali intercorrenti affezioni bronchiali acute, segno questo di aumentata resistenza dell'organismo e di miglioramento generale e auspicio perciò di probabile guarigione definitiva: ad ogni modo ritengo sempre prudente durante queste infezioni secondarie, e peggio ancora durante l'estendersi delle lesioni specifiche, di sospendere per un certo periodo, almeno per il primo periodo più acuto, i rifornimenti onde non affaticare eccessivamente questo polmone momentaneamente pure esso ammalato.

È pure da notare il fatto che abbastanza spesso dopo il rifornimento, specie se questo ha portato la pressione endopleurica ad una altezza notevole, l'ammalato avverte dolori talora anche vivissimi al torace con un senso di oppressione interna, dolori che non sono accusati subito, ma, e questo è il fatto caratteristico, generalmente solo dopo una mezz'ora e che vanno poi lentamente scomparendo circa in alcune ore od in un giorno. La spiegazione di questi dolori secondo me consiste nella differenza fra la temperatura alla quale si trova l'azoto al momento della sua introduzione e quella che assume in seguito nell'interno del cavo pleurico; se teniamo conto ancora che spesso il malato è febbricitante apparirà subito il grande aumento di volume e perciò di tensione che deve assumere il gas: di questo fatto che spiega i dolori tardivi e il senso di oppressione dopo certi rifornimenti, fenomeni che scompaiono poi dopo un certo periodo di tempo per l'avvenuta dispersione di parte del gas, bisogna tener conto sempre, ma specialmente all'inizio della cura per non produrre una troppo rapida compressione del polmone cogli inconvenienti che vi si accompagnano. E che i fenomeni dolorosi avessero la causa sopra detta è anche confermato dal fatto che nei casi sopra accennati avendo in seguito diminuita leggermente la quantità del gas in modo di arrivare a pressioni meno elevate, i dolori tardivi non si riprodussero. Per questa stessa ragione nello svuotare i versamenti iniettavo, come accennai più sopra, sempre una quantità di gas inferiore a quella del liquido estratto.

Fra i casi riportati in sei (n. 3, 8, 12, 14, 15 e 16) ebbi a notare a cura già inoltrata oppure dopo pochi rifornimenti e a compressione polmonare non ancora completa delle emottisi. Forlanini parlando di questa manifestazione della malattia dice che il p. a. non è affatto controindicato in queste circostanze; l'asserto del grande Maestro venne in seguito suffragato dal consenso di numerosi altri autori e l'esperienza mia, per quanto modesta e non numerosa, confermerebbe l'opinione quasi generale, quantunque alcuni casi, come accennai sopra, sembrino voler dimostrare l'opposto. Le emottisi che si hanno nell'inizio della cura, quando il polmone non è ancora completamente compresso e ancora respira, sono facilmente spiegabili. I focolai di queste emottisi vanno di solito ricercati in quei tratti di polmone dove la lesione è più avanzata, dove

perciò più facilmente si sono fatte per reazione pleurica delle aderenze o per reazione del tessuto polmonare circostante delle infiltrazioni del parenchima, tratti polmonari perciò più difficilmente compressibili. Non è quindi da meravigliarsi che queste porzioni di parenchima ad un certo punto della cura siano stirate dalle fimbrie pleuriche ed assoggettate, in seguito alla compressione del restante tessuto polmonare, ad un sovraccarico di lavoro colla conseguenza di una maggiore facilità di emorragia. A conferma della bontà delle ipotesi, farò notare come in questi casi io abbia avuto buoni risultati sospendendo per un po' di tempo ogni rifornimento, diminuendo così il sopra lavoro delle porzioni funzionanti del polmone compresso, in quanto abbassando la pressione veniva a distribuire su una più larga superficie respiratoria il lavoro; e come riprendessi più tardi, cessato ogni più lieve accenno di emorragia, con rifornimenti scarsi e ripetuti più frequentemente, la compressione progressiva e totale del polmone.

Un meccanismo analogo io credo si debba invocare anche nei casi di emottisi sopravvenute a cura molto inoltrata e a pneumotorace perfettamente e clinicamente riuscito, perchè, come in questi ultimissimi tempi Perussia (10) dimostrò radiologicamente, spesso succede come, anche quando alla percussione e all'ascoltazione le caverne siano diventate completamente mute, possano rilevarsi colla radiografia in posizione obliqua evidenti immagini cavitarie nell'ombra uniforme del polmone collabito; questo ostacolo al collabire del tessuto polmonare circostante alle caverne se è facilmente spiegato colle condizioni di infiltrazione e di sclerosi in cui questo tessuto si trova, può a sua volta dare una spiegazione naturale del prodursi di emottisi in polmoni in apparenza completamente compressi. In questi casi, la compressione rapida del polmone ha ragione in breve dell'emottisi. Ad ogni modo anche la rara insorgenza di emorragie durante la cura pneumotoracica, non costituisce affatto una controindicazione assoluta alla cura quando si tenga conto dei numerosi casi di emottisi infrenabili vinte appunto mercè l'applicazione razionale, oculata e prudente del p. a. Diversa spiegazione secondo me ammette il caso n. 4 in cui l'emottisi, non più ripetutasi, precedette di due giorni la ricomparsa delle mestruazioni che mancavano da vari mesi e che poi seguirono sempre regolarmente: in questo caso l'emottisi si può riavvicinare alle emorragie vicarie e può avere lo stesso loro significato.

Un accenno merita pure il caso n. 18: in questo in un primo periodo la cura non dava risultati troppo soddisfacenti; la febbre resisteva tenacemente, la tosse e il catarro appena diminuiti non accennavano a voler cessare, l'ammalato era sempre cianotico. Improvvisamente poco dopo un rifornimento, non più abbondante del precedente, l'ammalato accusa un dolore vivissimo al torace sinistro e alla sera compare febbre molto elevata (40°.2); dopo d'allora il decorso della malattia muta decisamente e rapidamente: la febbre, la tosse, il catarro, la cianosi scompaiono; l'ammalato guadagna rapidamente in peso, ed ha senso di vero benessere. Che cosa era successo? Secondo il mio modo di vedere si era rotta una briglia pleurica che aveva impedito fino ad allora il collasso completo del polmone, precisamente, con ogni probabilità, nel punto

maggiormente leso. Cosicchè ad un tratto il polmone poteva comprimersi totalmente (la radioscopia confermava infatti l'avvenuto collasso completo del polmone), e veniva a trovarsi nelle condizioni volute per guarire: d'allora infatti il decorso fu sempre favorevolissimo. La febbre elevatissima poi trova una spiegazione analoga a quella delle elevazioni di temperatura osservate frequentemente dopo i primi rifornimenti: l'immissione cioè in circolo dal polmone compresso, in questo caso assai rapidamente compresso, donde la reazione febbrile più forte, delle tossine contenute nel focolaio morboso. E questo risultato fu ottenuto non già con forti pressioni e grandi introduzioni di azoto, ma mediante successivi frequenti piccoli rifornimenti, confermandosi così ancora una volta la bontà delle indicazioni date da Forlanini (11). Un'ultima osservazione che potrà forse portare un po' di luce sul meccanismo di azione del p. a.: il fatto cioè da me e da Della Porta (12) già notato precedentemente, che la reazione di Mortiz Weiss se positiva prima del p. a. si fa più intensa, se negativa, diventa positiva, in un primo periodo più o meno lungo dopo iniziata la cura per ritornare negativa se le condizioni dell'ammalato migliorano, ha avuto la conferma in quasi tutti gli altri casi in cui potei praticare la reazione. Come allora, tentando una spiegazione del comportamento apparentemente paradossale della reazione di M. W., così ora dopo un'esperienza più numerosa, credo ancora si tratti, in un primo periodo, di una maggiore entrata in circolo di sostanze tossiche dal polmone compresso, fatto questo che potrebbe spiegare anche la presenza non infrequente di un rialzo nella temperatura e di un aumento nella frequenza del polso dopo i rifornimenti, specie nel primo periodo della cura, e che deve consigliare sempre una oculata prudenza nella compressione progressiva e non troppo rapida del polmone, sopratutto poi se le lesioni sono molto avanzate o se l'ammalato si presenta fortemente intossicato, poichè probabilmente si ha col p. a., come già accennai precedentemente, una autoinoculazione di tossine e di tubercoline con produzione di un periodo di maggiore recettività e di minore resistenza corrispondente al periodo negativo susseguente ad ogni iniezione di sostanze tossiche o di germi virulenti.

Concludendo:

1° I risultati da me ottenuti confermano l'efficacia indiscutibile del p. a. come mezzo di cura della tubercolosi polmonare qualora siano osservate determinate condizioni, che possono variare anche da malato a malato; una lesione monolaterale anche avanzata non controindica sempre tale intervento.

2° Il versamento pleurico, che frequentemente si forma durante il p. a., non aggrava di solito il pronostico e il risultato non è ritardato, nè compromesso. La toracentesi fatta colle dovute precauzioni non è così pericolosa, come di solito si ritiene, e talora, specie nei casi acuti infiammatori, può arrecare un vero vantaggio all'ammalato.

3° La complicazione più grave del p. a. è certamente l'insorgenza di eclampsia pleurica o di embolia gasosa; ma per quanto il quadro possa assumere in un primo periodo un'apparenza imponente e veramente impressionante non di rado, almeno nella eclampsia pleurica, esso dilegua senza lasciare traccia.

4° Non è rara nelle lesioni del polmone di sinistra, in seguito al p. a., l'insorgenza di rumori cardiaci che costantemente sono sistolici e possono durare da pochi giorni a parecchi mesi ed accompagnarsi anche talora a distinto fremito sistolico.

5° Le affezioni bronchiali acute che colpiscono il polmone durante la cura del p. a. si risolvono d'ordinario rapidamente e quasi spontaneamente senza che occorra sospendere in modo definitivo la cura; basta in questi casi rallentarla allontanando e diminuendo i rifornimenti.

6° Le emottisi che possono sopravvenire sia all'inizio della cura che ad un periodo già inoltrato di essa non controindicano l'uso del p. a.; ma vanno trattate diversamente a seconda dei casi e a seconda dello stato di compressione del polmone.

7° La reazione di Moritz Weiss che nel p. a. ha un comportamento apparentemente paradossale conferma in effetto anche in questi casi il suo netto significato prognostico.

Torino, 19 agosto 1920.

IV.

TUBERCOLOSARIO MILITARE DI PORTA FURBA (ROMA)
Direttore: prof. G. MENDES

Osservazioni sulla meccanica respiratoria dei tubercolotici con pneumotorace Forlanini

per il dott. U. CASSINIS

Sappiamo che nell'uomo sano possono appartenere al campo della fisiologia differenze nell'intensità dei movimenti respiratori delle due parti del torace. Già il Sibson col suo toracometro dimostrò che, per lo più, l'espansione del lato destro supera alquanto quella del lato sinistro del torace e che, generalmente, le affezioni del parenchima determinano variazioni di espansione del torace stesso.

Ma tale differenza varia da individuo ad individuo così da poter stabilire una curva respiratoria particolare, tanto in condizioni fisiologiche che patologiche, legata indubbiamente alla elasticità toracica ed alla struttura del parenchima polmonare. Inoltre il polmone per la propria forza traente agisce come ventosa che esplica la sua trazione sulla parete che lo circonda (gabbia toracica, mediastino, diaframma) donde l'incurvamento del diaframma, a cupola, l'impicciolimento della gabbia toracica, il rientramento degli spazi intercostali.

« La tensione elastica del polmone si modifica secondo le fasi del respiro « ma non si elide mai, donde l'azione di ventosa, azione costante ed eguale per « i due polmoni, valutata in media fra i 30 e i 50 cmc. d'acqua » (Morelli).

Queste variazioni di espansione si fanno più accentuate nel pneumotorace totale che rappresenta la condizione ideale per lo studio di alcuni fenomeni della meccanica respiratoria. In questo stato fisico nuovo le variazioni di ampiezza, intensità, frequenza degli atti respiratori, le alterazioni particolari che

presentano i movimenti del diagramma e del mediastino, acquistano valore fisiologico e fisiopatologico. Gli AA. sono d'accordo nel dire che nel pneumotorace artificiale totale il lato insufflato è immobile o quasi.

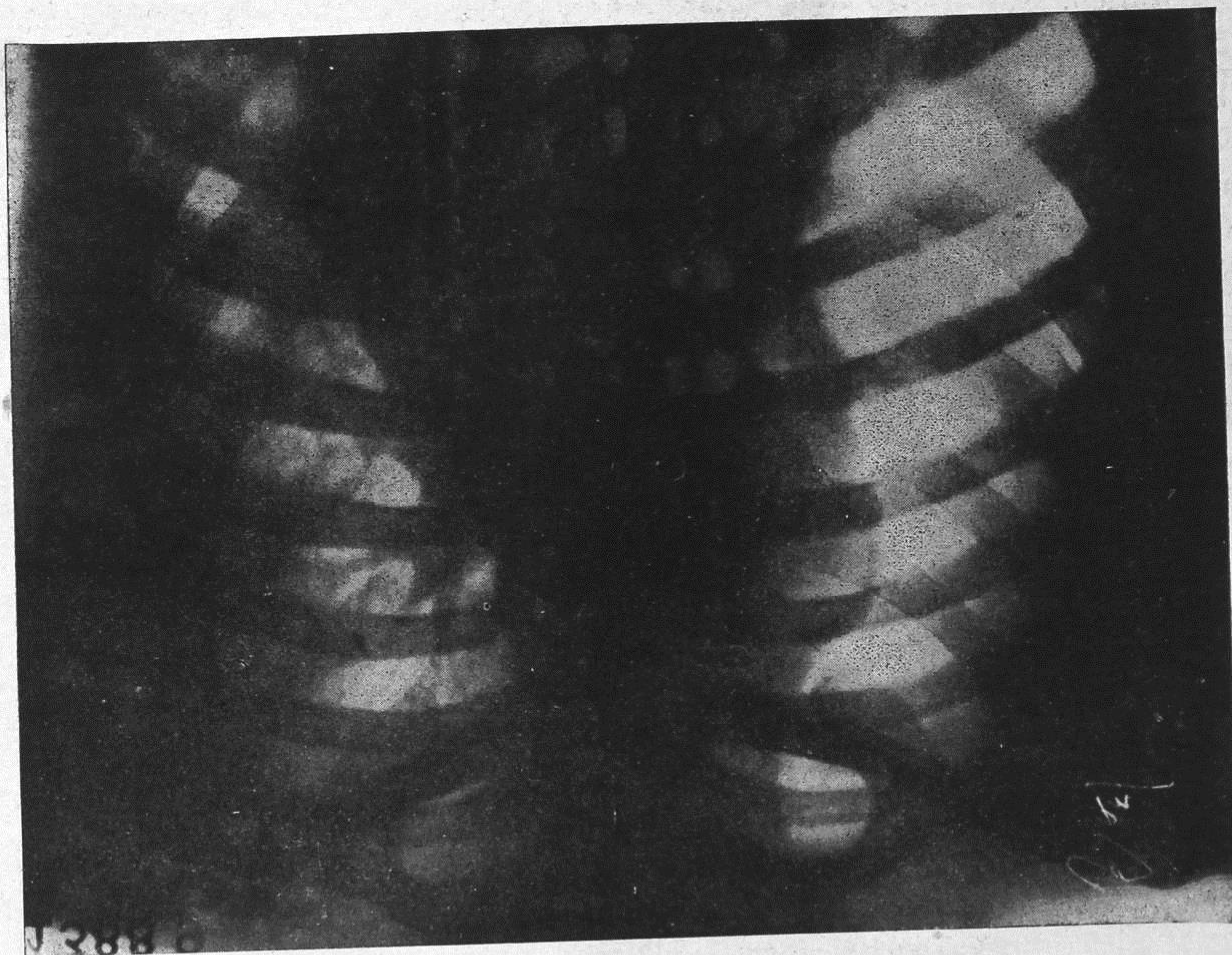


Fig 1.

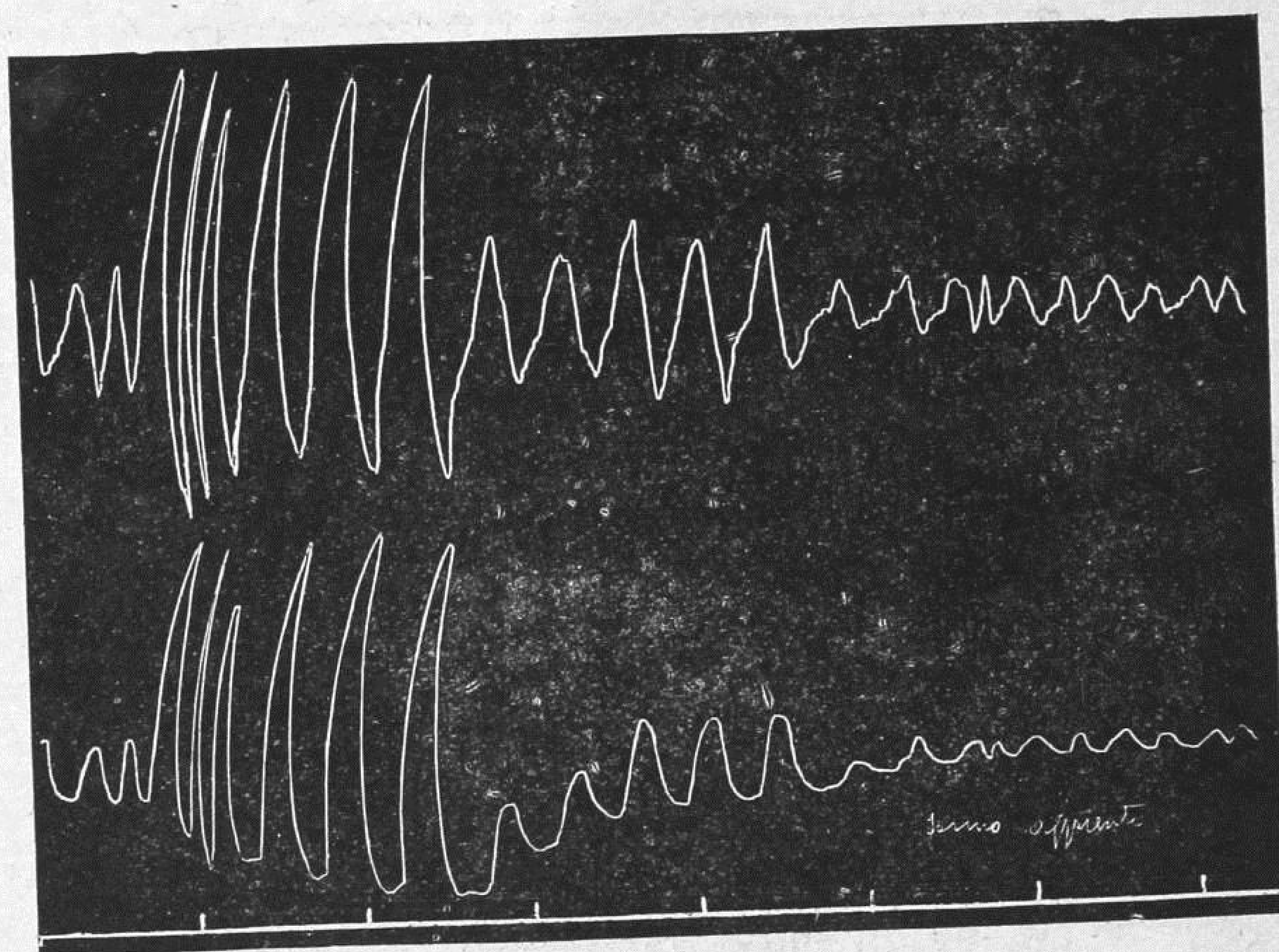


Fig. 1-a

« I sintomi che si osservano a carico della parete toracica sono: dilatazione « degli spazi intercostali in proporzione della pressione intrapleurica, sporgenza « ed immobilizzazione della metà toracica affetta, nè vi è da insistere a loro « riguardo » (Dumarest).

Secondo il Breccia la motilità toracica è ordinariamente diminuita specie nella parte alta dell'emitorace insufflato, la curva respiratoria del quale può

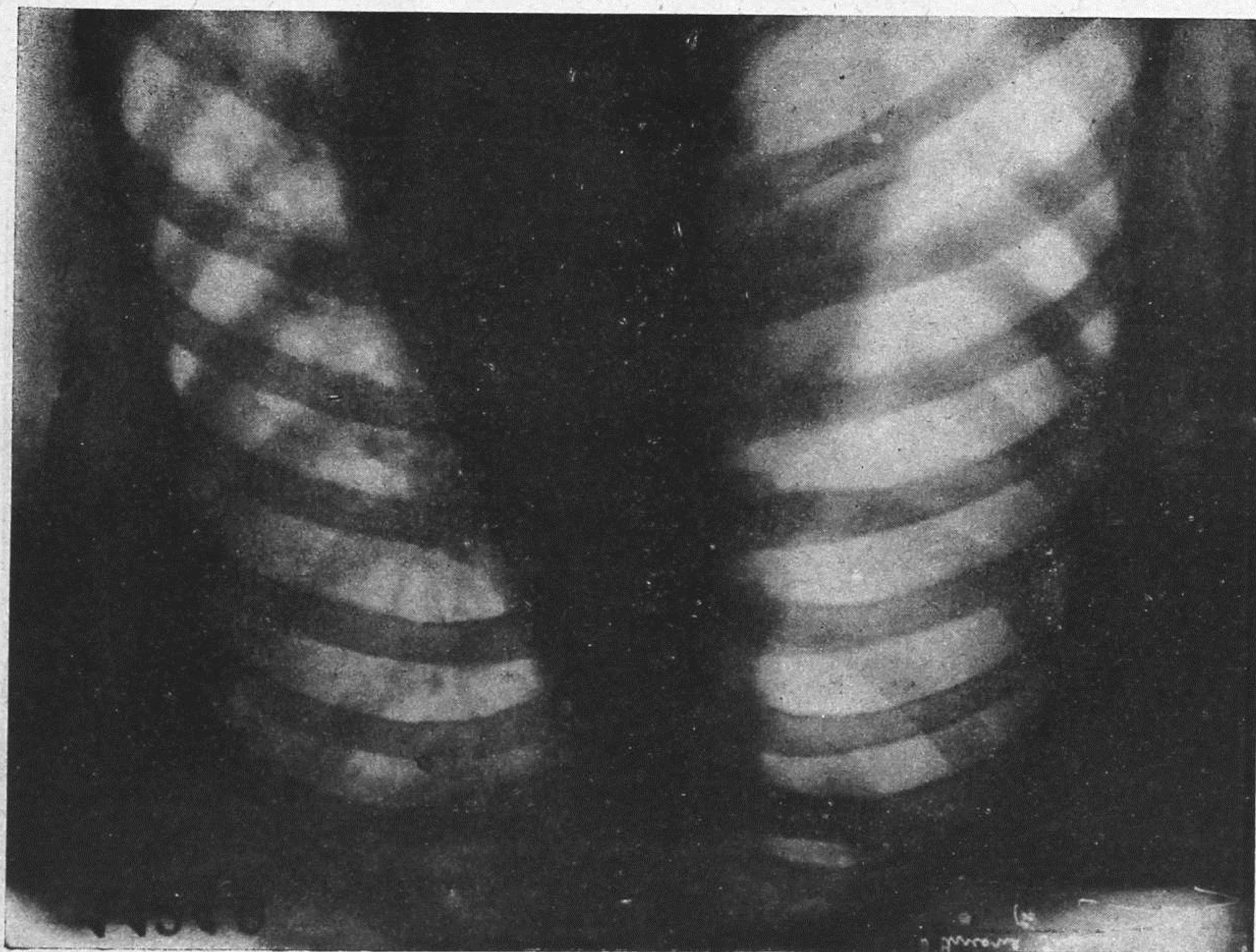


Fig 2.

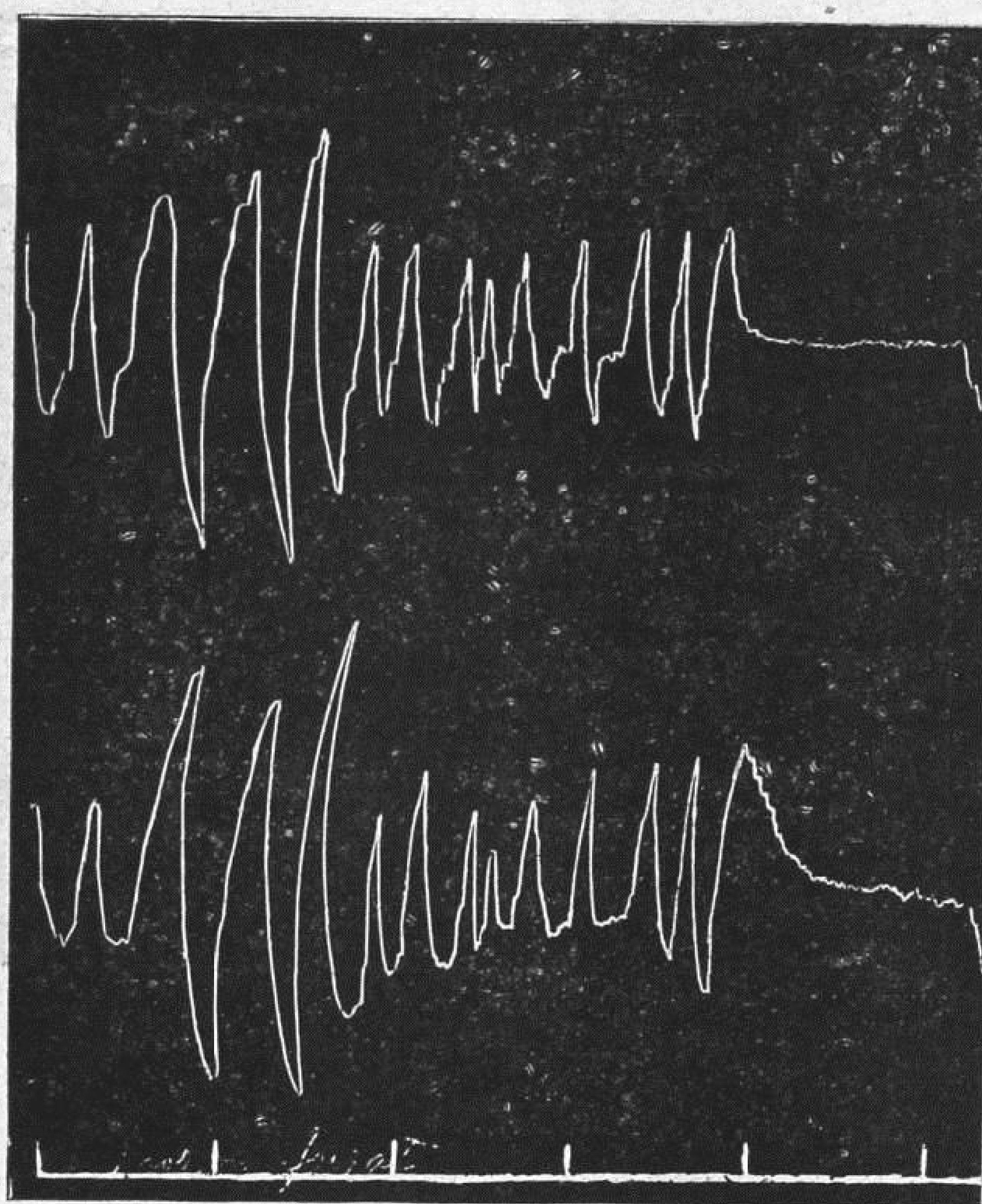


Fig. 2-a

ritardare di qualche istante su quella del lato sano e « tali differenze sono tanto più apparenti quanto più cedevole è il torace ».

Il Chieri dice che il tipo di respiro si fa superiore con l'immobilità quasi completa del torace insufflato, distensione del diaframma e spostamento del mediastino, e che tale attitudine inspiratoria si fa più sensibile col cedere del tono dei muscoli respiratori.

Nei numerosi soggetti nei quali ho ottenuto e mantenuto il pneumotorace

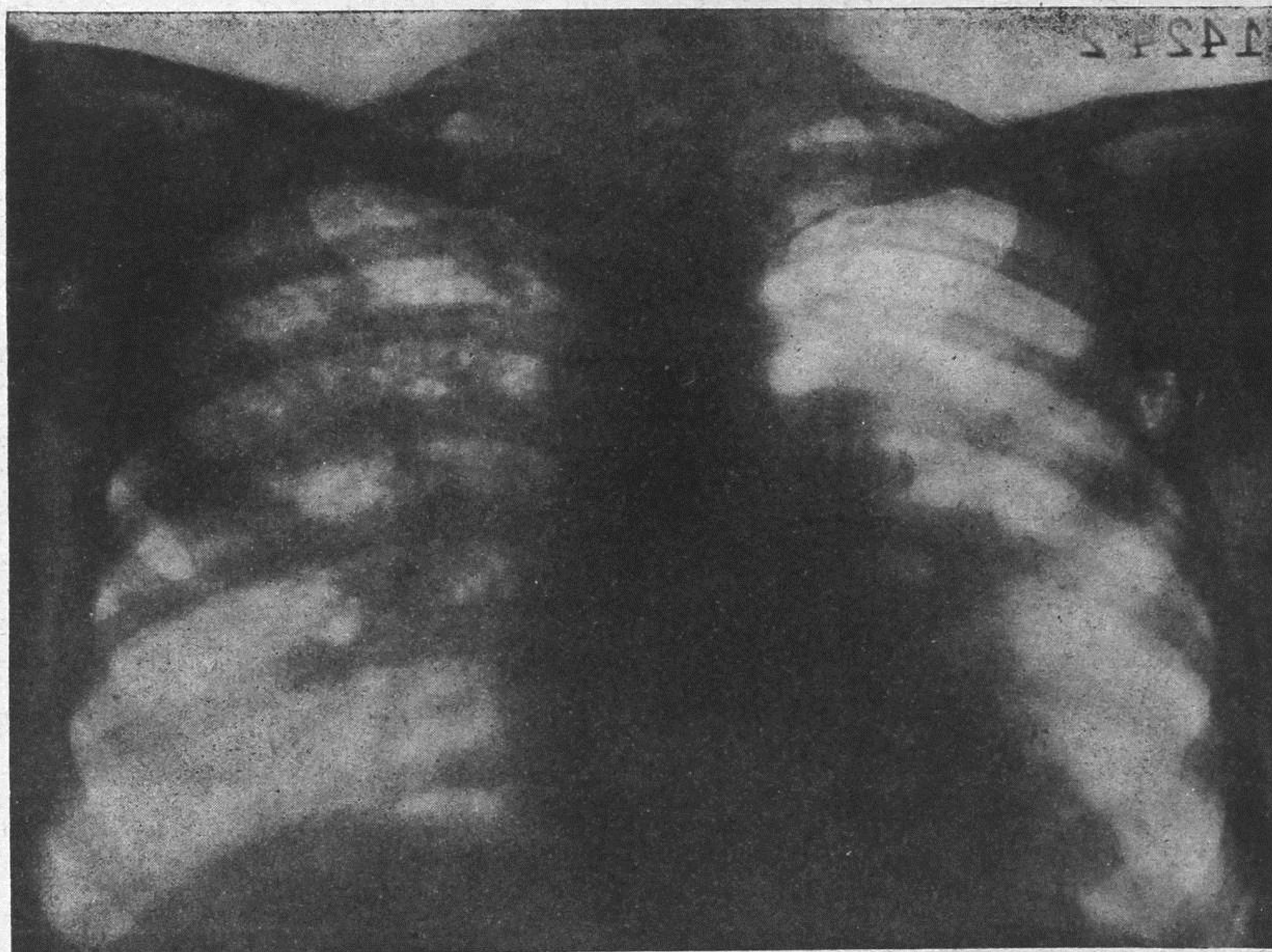


Fig. 3

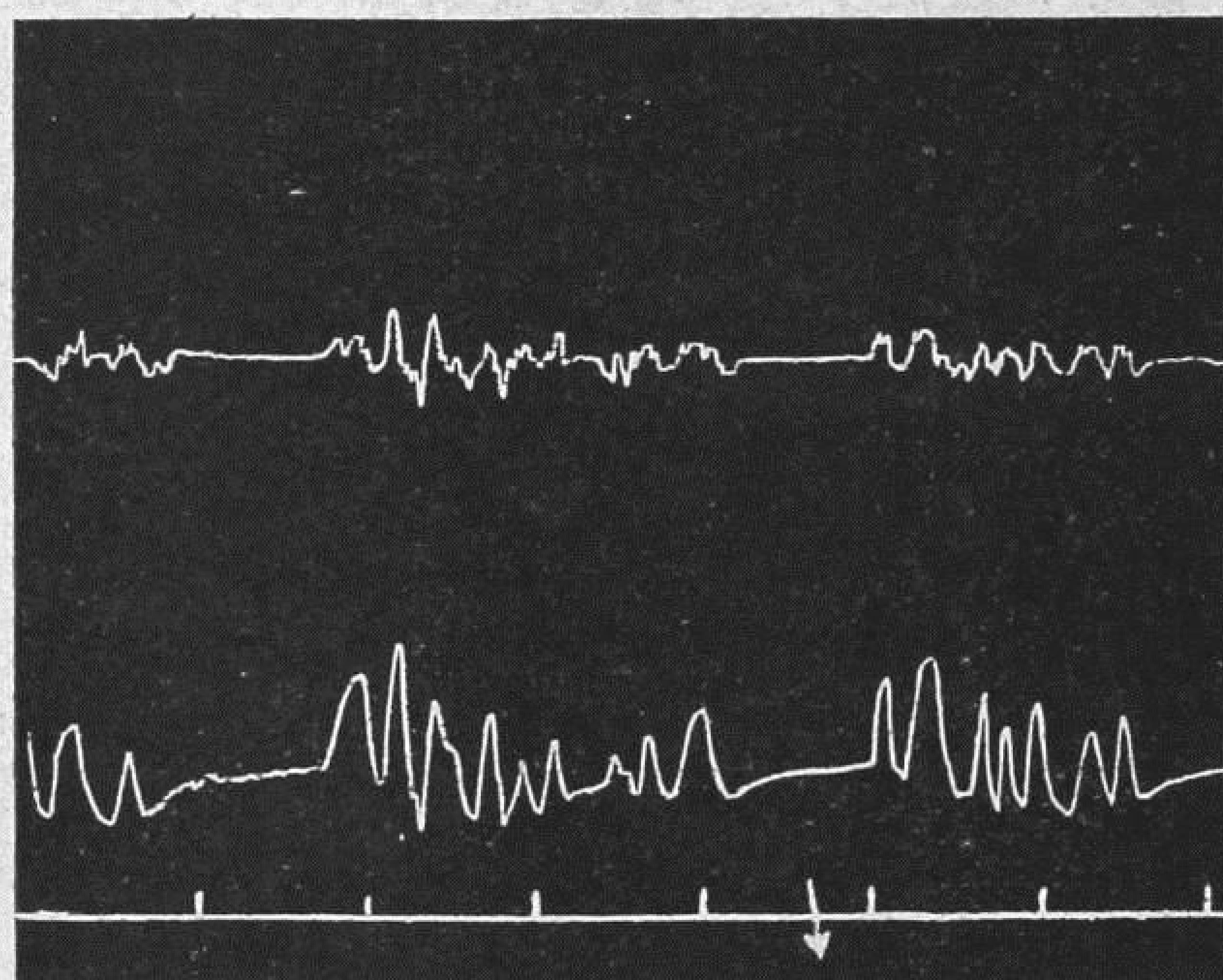


Fig. 3-a

totale col minimo di pressione positiva intrapleurica necessaria per impedire che l'aria penetrando nel polmone compresso riesca a riespanderlo anche in parte (media + 4), ho osservato che:

a) sono, radioscopicamente, accennati con intensità varia, il fenomeno paradosso di Kimboch e il movimento pendolare del mediastino;

b) le escursioni respiratorie dell'emitorace insufflato sono sempre meno ampie di quelle dell'altro lato. Questa diminuzione di ampiezza è molto variabile e si può affermare che « *è tanto minore quanto è più completo il pneumotorace* ». A ciò si deve aggiungere anche il grado di maggiore o minore rigidezza della cassa toracica che rende più gravoso il lavoro dei muscoli respiratori, i quali debbono vincere resistenze maggiori (elasticità dell'arco costale, stato di tensione del gas intrapleurico). Tale lavoro determina spesso una facile stanchezza dei muscoli respiratori del lato insufflato che si palesa con una progressiva diminuzione dell'ampiezza della curva respiratoria;

c) gli atti respiratori dei due emitoraci sono sincroni;

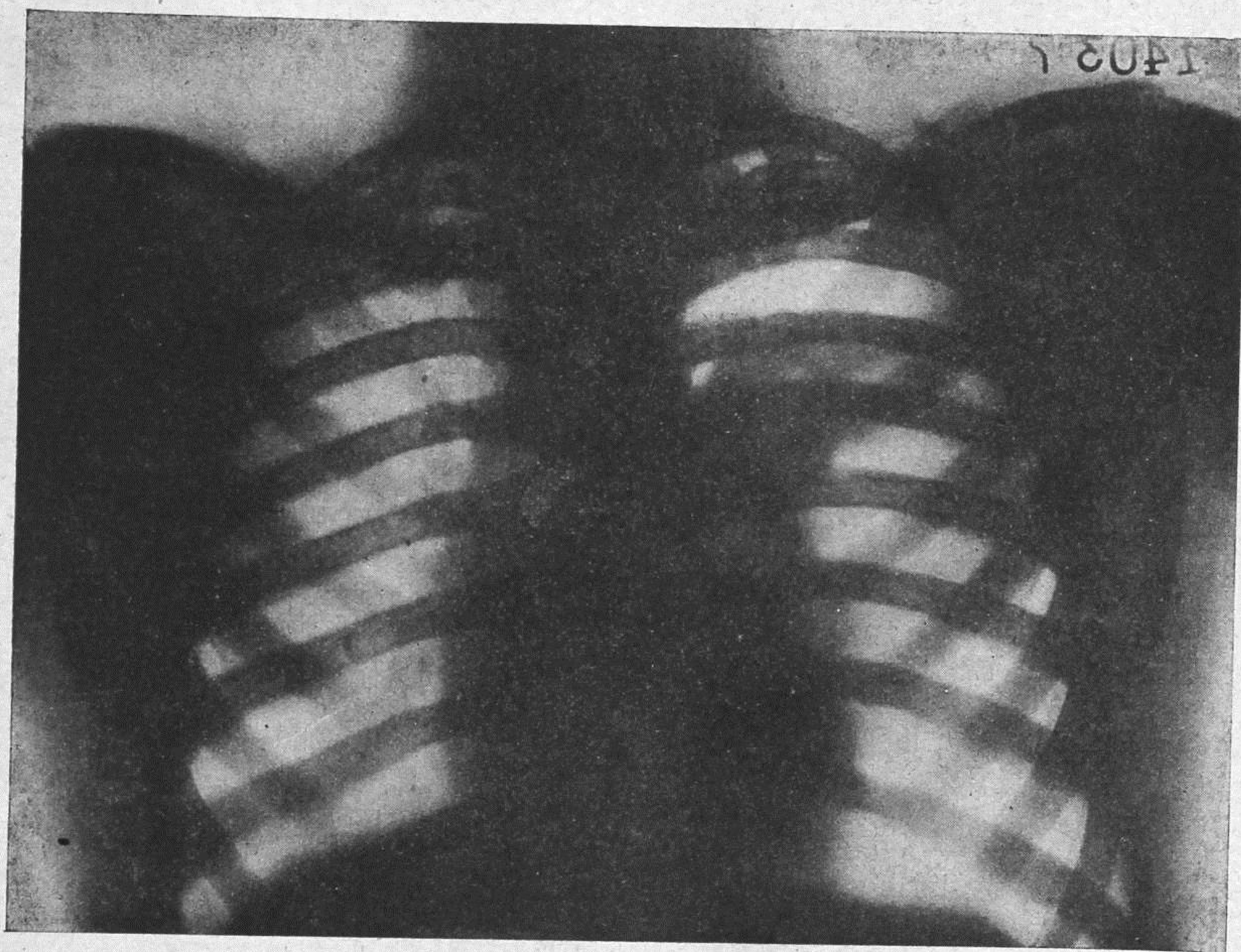


Fig. 4.

d) nella curva del lato insufflato si notano pause respiratorie sulle quali si disegnano i crotismi dell'azione cardiaca e, spesso, altre piccole elevazioni;

e) con eguali pressioni intrapleuriche si hanno differenti ampiezze della curva respiratoria che « *è tanto minore quanto è più rigida la gabbia toracica* »;

f) non si notano variazioni nel ritmo e nella frequenza degli atti respiratori i quali diventano dispnoici solo se la superficie respiratoria residua sia insufficiente.

La modificazione dunque del movimento respiratorio nel corso del pneumotorace *è solo a carico dell'ampiezza*. Si potrebbe ammettere che tale fenomeno fosse essenzialmente di natura meccanica, difatti:

1° il gas raccolto in una cavità chiusa, per il suo stato di tensione, tende a mantenere il torace in posizione di inspirazione permanente talora così poco accentuata da rilevarsi solo colla toracometria;

2° ogni movimento espiratorio aumenta la pressione del gas intra-pleurico ciò che determina: l'incurvamento del mediastino verso il lato opposto in maniera più evidente quanto è per natura più cedibile, il fenomeno paradosso del diaframma per il quale esso resta appianato o si abbassa dal lato insufflato;

3° l'arcata costale sarà, a parità di pressioni endopleuriche, più immobile quando sia naturalmente più rigida ciò che è sostenuto dalla poca ampiezza delle escursioni respiratorie dell'altro emitorace sulle quali non ha influenza lo stato di integrità o di lesione del polmone restante;

4° le piccole elevazioni che si osservano saltuariamente nelle pause insieme ai crotismi dell'azione cardiaca possono, al lume di questa dottrina, paragonarsi al fenomeno dello *choc en retour*. La pausa a sua volta è funzione della diminuita escursione toracica e va con questa gradatamente divenendo maggiore fino a rappresentare tutto il movimento respiratorio. Questi fenomeni spariscono col cessare del pneumotorace.

Si potrebbe purtuttavia obiettare anche che:

1° venga a mancare l'azione di ventosa che la tensione elastica del polmone esercita normalmente sulle pareti che lo circondano, donde la diminuita o abolita trazione che nell'espirazione si esercita sulla gabbia toracica e sul diaframma e di conseguenza le minori escursioni respiratorie come i grafici annessi dimostrano;

2° la trazione dell'altro polmone determinerebbe il movimento pendolare del mediastino che nell'espirazione si inflette verso di esso;

3° sembra anche che l'organismo, abituato ad ottenere il massimo effetto col minimo dispendio di energie in tutte le manifestazioni vitali, rinunci ora colla diminuzione o soppressione dei movimenti respiratori ad un'azione non più necessaria per la vita stessa. Gli stimoli volontari difatti richiamano quasi sempre i centri nervosi del ritmo respiratorio alla loro funzione;

4° l'importanza della possibile alterazione dell'influenza regolatrice riflessa del vago (e degli altri nervi afferenti muscolari [Baglioni]) sui centri respiratori cerebro-bulbo-spinali potrà essere sostenuta solo dopo ricerche sperimentali. Tali stimoli del vago sono d'altra parte la causa ben nota delle aritmie e del vomito che si presentano talora in corso di pneumotorace senza lesioni del cuore o dell'apparato digerente.

Conclusioni.

Concludendo, mi sembra che nella fusione delle due dottrine si possa trovare la causa delle notate alterazioni del movimento respiratorio dando ai fattori meccanici un valore superiore a quello che possano dimostrare d'avere i fattori fisiologici certo mascherati dai rapidi fenomeni del compenso funzionale di cui gli organi sono capaci.

Roma, 1921 — Tip. Cartiere Centrali. L. Pozzi, *resp.*

(48)

Anno XXVIII Roma 1° Febbraio 1921 Vol. XXVIII-M (fasc. 2)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

DIRETTA DAL

Prof. VITTORIO ASCOLI

Direttore della R. Clinica Medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o le conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO:

I.

CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Alterazioni termiche e lesioni trofiche nei processi morbosi.

Prima comunicazione del prof. PIETRO ALBERTONI.

Che la cute sia organo di sensibilità termica sparsa di punti per il caldo e per il freddo, è chiaramente stabilito, ma tale verità viene ben poco utilizzata dalla patologia, sia dal punto di vista sintomatologico che patogenetico.

La regolarizzazione del calore e della circolazione dipende in gran parte dagli eccitamenti che si dipartono da detti punti per il caldo e per il freddo: di ciò mi sono valso per lo studio di stati morbosi, ed in questa prima comunicazione tratterò della malattia di Raynaud, nella quale detti processi sono lesi, allo scopo di completarne la sintomatologia e interpretarne la patogenesi. Nessuna ricerca del genere esiste sull'argomento, neppure nella recente accurata monografia dello svedese Marcus (1). Espongo brevemente alcune delle mie osservazioni cliniche e le speciali indagini fatte sull'argomento da me trattato.

Mengoli Caterina, d'anni 55, donna di casa. Non ha precedenti personali o ereditari degni di nota. Ha avuto nove gravidanze felici. La malata fa risalire l'inizio dei suoi disturbi al 1913, essendo questa storia redatta il 13 dicembre 1917. Dapprima cominciò ad avvertire, in seguito ad impressioni di freddo,

(1) HENRY MARCUS. *Studien über die symmetrische Gangrän.* Arkiv für innere Medicin Bd. 51, Heft 4 e 5. — Stoccolma, maggio 1919.

un senso molesto di formicolìo e di intorpidimento alle dita delle mani e più marcatamente agli indici e ai medi. Tali sensazioni non erano continue, ma accessuali, e cominciarono ad insorgere durante la stagione rigida, o quando teneva immerse per qualche tempo le mani nell'acqua fredda. Durante gli accessi, che comparivano preferibilmente il mattino, la malata notava che le sue dita cambiavano colorito, divenivano prima pallide e fredde, indi bluastre, e aveva l'impressione che fossero pesanti, dure, insensibili.

All'infuori del freddo nessun altro momento occasionale capace di risvegliare l'accesso è stato avvertito dalla paziente. Nel secondo anno la malattia si accentuò, i dolori si estesero a tutta la mano e all'antibraccio, e ad ogni accesso si manifestavano sulla cute dei polpastrelli delle dita o in vicinanza dei bordi ungueali delle piccole macchioline nerastre. Col ripetersi degli accessi la pelle delle dita perdeva la sua elasticità, diveniva spessa, pergamenacea. La malata non riacquistava più completamente, come per l'innanzi, l'uso delle sue mani. Durante alcuni accessi intensi essa notò inoltre un improvviso e transitorio annebbiamento della vista e cefalalgia. Malgrado l'alimentazione abituale deperiva.

Esame obbiettivo del 13 *dicembre* 1917. — Mengoli Caterina, d'anni 55, costituzione regolare, robusta, stato di nutrizione piuttosto scadente, essendo la pelle sollevabile in larghe pieghe. La tiroide non appare ingrossata. Nulla di notevole rispetto al sistema respiratorio ed al sistema digerente. Riguardo all'*apparecchio circolatorio* si nota che il limite sinistro del cuore trovasi quasi sull'ascellare anteriore, il destro oltrepassa la marginale omonima dello sterno di circa 1 centimetro. Al giugulo si palpa un debole impulso ed all'ascoltazione si percepiscono entrambi i toni di cui il 2° è marcatamente forte. Polso 64 con qualche aritmia: pressione arteriosa all'omerale destra mm. 190-200.

Sistema nervoso. — Nulla rilevasi a carico della motilità, se si eccettuano i movimenti di estensione delle dita delle mani, che non sono possibili completamente. Le dita delle mani si trovano in atteggiamento di lieve flessione palmare e presentano un colorito in alcuni punti bluastro, in altri pallido. In corrispondenza dei polpastrelli si osservano delle piccole cicatrici depresse di colorito bruno-ardesiaco. La pelle delle dita è spessa, inelastica, quasi completamente aderente ai tessuti sottostanti. Le dita delle mani sono fredde e paiono mummificate.

A carico degli arti inferiori si deve rilevare un colorito bluastro della cute; i piedi sono freddi.

Il risultato dell'*indagine radiografica* delle mani è stato il seguente:

Lieve grado di decalcificazione di tutte le falangi della mano destra. L'estremo apicale della seconda falange del pollice, e della terza falange del dito indice, medio e anulare della mano destra presenta un limitato processo di carie ossea, con distacco di piccolissime scheggie ossee. Eguale processo di carie si osserva a carico dell'apice della terza falange del dito pollice, medio e mignolo della mano sinistra.

L'*esame della sensibilità* ha dimostrato un'ipoestesia tattile, dolorifica e termica più manifesta alle dita, ma anche alle palme delle mani e alle piante dei piedi. Col compasso di Weber a 3 millimetri incerta la percezione delle due punte sui polpastrelli che venivano avvertite solo a 3 ½ millimetri, mentre nelle persone normali la percezione avveniva a distanza di 2 millimetri.

Le ricerche sulle reazioni vasomotorie, mediante il pletismografo, usando il guanto di Patrizi, hanno dato collo stimolo del caldo e collo stimolo del freddo lievissime modificazioni.

Riflessi plantari superficiali deboli, profondi presenti, patellari pronti. Non vi è clono della rotula. Riflessi achillei presenti. Babinsky assente bilateralmente. Riflessi addominali talvolta deboli, più spesso assenti. Riflessi periostei debolissimi bilateralmente. Riflessi muscolari diretti normali. Pupille di ampiezza media, a contorno normale.

Orine normali.

La diagnosi di malattia di Raynaud fra il 2° e il 3° stadio era in questo caso evidente sia per la natura dei fenomeni descritti alle estremità e dei disturbi della visione, sia per il miglioramento col caldo e peggioramento col fredde. La sclerodattilia, la sola forma morbosa che potesse venire in questione nel caso presente, veniva esclusa perchè nel nostro caso la malattia ha cominciato a presentarsi alle mani con pallore, dolore, formicolìo. Invece la sclerodattilia è progressiva, non accessuale, la pelle dapprima è rossa, edematosa e si fa poi scura, fredda, indolora; scompaiono le pieghe cutanee, che nel caso in discussione sono evidenti.

Stabilita la diagnosi di malattia di Raynaud, ho ricercato il contegno dei *punti termici* nelle estremità colpite e premetto poche notizie sull'argomento.

Weber (1) ricercò la distribuzione delle sensibilità per il caldo e per il freddo col mezzo di piccole fiale ripiene di olio, che immergeva prima in acqua calda o fredda. Con lo stesso metodo Nothnagel studiò più esattamente la topografia di questo senso specifico. Ma tali ricerche sono anteriori alla scoperta della *dualità* delle sensazioni termiche. Infatti Goldscheider (2) trovò che non esiste affatto una perfetta concordanza nella distribuzione topografica della sensibilità pel caldo e pel freddo. Egli usò per la ricerca di cilindri con la base di 1 cmq. circa, mantenuti alla temperatura di 15° C. per il freddo e di 45-49° C. per il caldo. Per classificare la sensibilità delle diverse regioni della pelle Glodscheider distinse *12 gradi* di sensibilità per il freddo e *8 gradi* pel caldo; quanto maggiore era la sensibilità di una data zona, tanto più alto era il numero che ad essa veniva applicato. Secondo Goldscheider le differenze d'intensità della sensibilità termica nelle diverse sezioni della pelle dipenderebbero sopratutto dalla distribuzione dei nervi, cioè dalla densità, o concentrazione delle fibre che si distribuiscono ai singoli distretti di innervazione. In seguito Goldscheider ha ricercato anche la distribuzione dei singoli punti del caldo e del freddo secondo il metodo di Blix.

Il concetto e la dimostrazione dell'esistenza di *punti* distinti della pelle *per il freddo* e *per il caldo* spetta a Magnus Blix (1883). Egli dimostrò che, portando sulla pelle, senza esercitare pressione, una punta metallica raffreddata in grado non eccessivo, la *sensazione di freddo* si determina soltanto in distinte *zone puntiformi* della pelle, molto piccole e separate le une dalle altre da uno spazio di uno o più millimetri, mentre nelle zone interposte non si produce alcuna sensazione termica. Questi punti della pelle sono fissi e si possono costantemente ritrovare nella medesima sede anche dopo qualsiasi intervallo di tempo.

Per temperature eccessivamente basse può avvenire che anche le zone di pelle interposte diano luogo ad una sensazione di freddo, ma sempre qui la sensibilità è minore che nei *punti fissi* determinati con la temperatura più adatta; quanto più la zona della pelle stimolata è distante da questo punto

(1) WEBER. *Wagner's Handb.*, III, 2, p. 549. HERING. *Hermann's Handb.*, III, p. 45.
(2) GOLDSCHEIDER. *Eine neue Methode der Temperatursinnprüfung.* — Berlin, Hirschwald, 1887, e per le ricerche seguenti in *Gesamm. Abhandl.*

fisso (determinato con stimolo debole) tanto minore è la sensibilità di tale zona.

Ne consegue che la sensibilità di una regione (o l'intensità della sensazione termica determinata) sta in rapporto col numero e vicinanza dei punti fissi.

Questi punti sono detti *punti per il freddo* e rappresentano i luoghi di sensibilità massimale per il freddo, attorno ai quali tale sensibilità va decrescendo con la distanza.

La stessa ricerca eseguita con una punta riscaldata ha dimostrato la esistenza di *punti per il caldo,* che hanno le medesime caratteristiche, ma sono distinti per sede e per numero da quelli pel freddo. Blix ammette che le due sensazioni di caldo e di freddo provengano da stimolazioni di diversi organi terminali specifici della pelle (1).

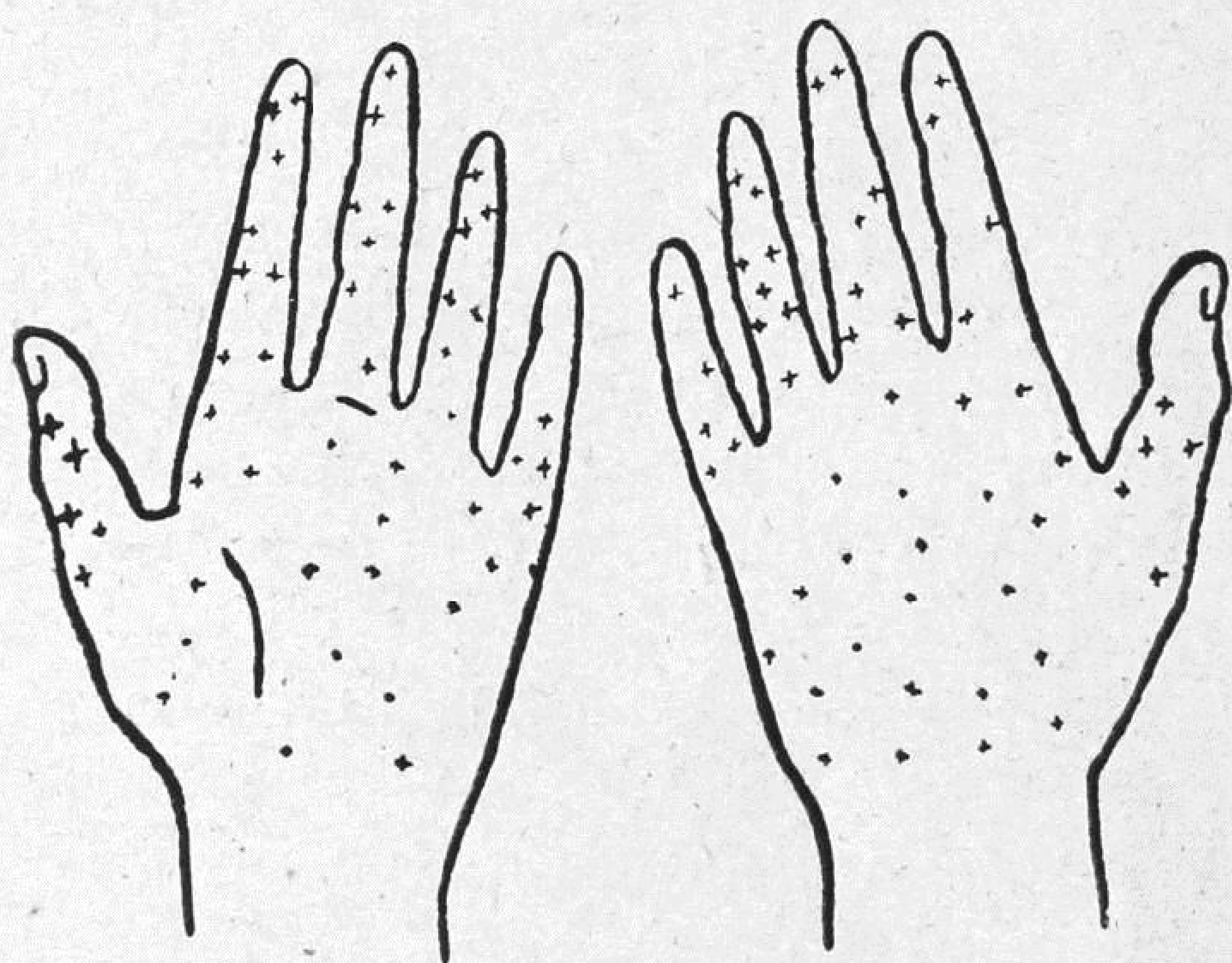


Fig. 1.
Mengoli Caterina. — Punti per il *freddo* T. + 5°).
Palme delle mani dopo il miglioramento.

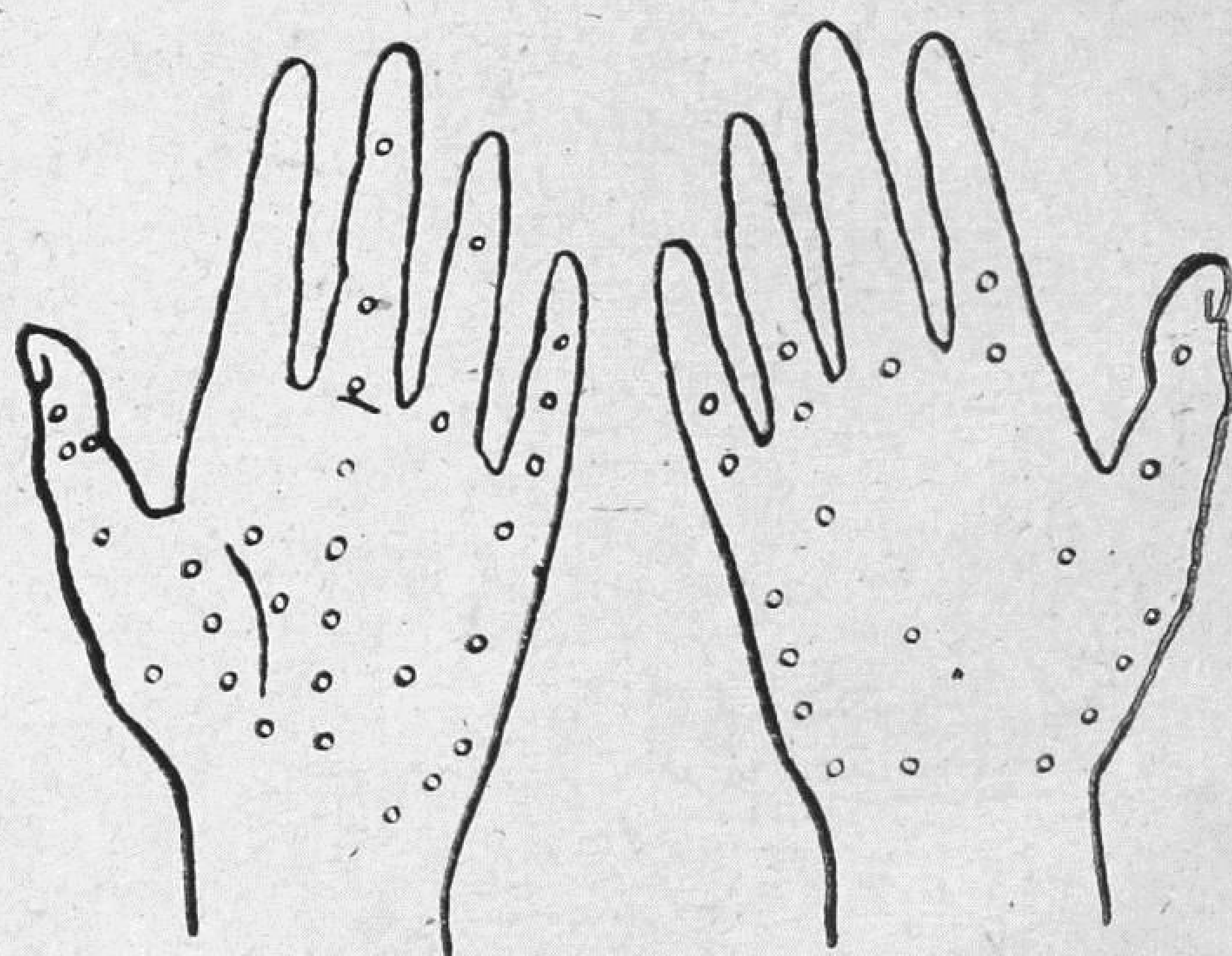


Fig. 2.
Mengoli Caterina. — Punti per il *caldo* (T. + 42°).
Dopo il miglioramento.

Tali fatti fondamentali furono confermati da Goldscheider (1885), Donaldson (1885), Eulenburg (1885) e specialmente da v. Frey (1895) (2).

Contro alcune obbiezioni sollevate da Dessoir (1892) e da Kiesow (1895) dovute a tecnica erronea ed a mancanza di speciali cautele nella ricerca, Alzutz (3) ha dato una piena conferma dei dati di Blix, ed ha pure dimostrato che i *punti per il freddo* danno la medesima sensazione termica anche per stimoli meccanici ed elettrici.

Ulteriori ricerche dello stesso autore si riferiscono alle *Hitzeempfindungen,* cioè sensazioni di scottamento. Quanto alla distribuzione od al numero dei punti del freddo e del caldo nelle diverse regioni della cute sarebbero da

(1) M. Blix. *Exp. en Upsala Läkareför förhandl.*, Bd. XVIII, S. 87 e 427, 1883. — M. Blix. *Exper. Beitr. z. Lösung. d. Frage über die spec. Energie d. Hautnerven.* Zeits. f. Biol., Bd. XX e XXI, 1884.

(2) v. Frey. *Beiträge z. Sinnesphysiol. d. Haut.*, III. Mitth. Ber. d. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. zu Leipzig, 1895, S. 166-184.

(3) Sydney Alzutz. *Studien auf d. Gebiete d. Temperatursinne.* Skand. Arch. f. Phys., vol. VII, p. 321, 1897, e vol. X, p. 340.

consultare le figure di Blik (Tav. II, fig. 1-4 del lavoro originale del 1883; riprodotte nel lavoro del 1884 pubblicato nei *Zeitsch. f. Biol.*). Dalle ricerche di quest'autore risulta come fatto generale che i punti pel freddo sono più numerosi di quelli pel caldo; ambedue sono più spessi nelle dita, mentre nelle gambe talvolta esistono fra i diversi punti degli intervalli o lacune di parecchi centimetri quadrati. Anche Goldscheider ha dato figure rappresentanti i punti termici, ma esse non corrispondono a quelle di Blix, di v. Frey ed altri (Alzutz, Kiesow).

Sommer (1) ha studiato bene questo punto ed ha concluso che il numero dei punti termici è molto minore di quello descritto da Goldscheider. Infatti in una medesima zona del dorso della mano Sommer ha trovato soltanto *13* punti per il freddo e *2* per il caldo in 1 cmq., mentre Goldscheider dà rispettivamente i numeri di *68* e di *56*. Sommer adoperò per la ricerca dei punti pel freddo temperature di 17-19° C., per quelli pel caldo di 38-45° C.

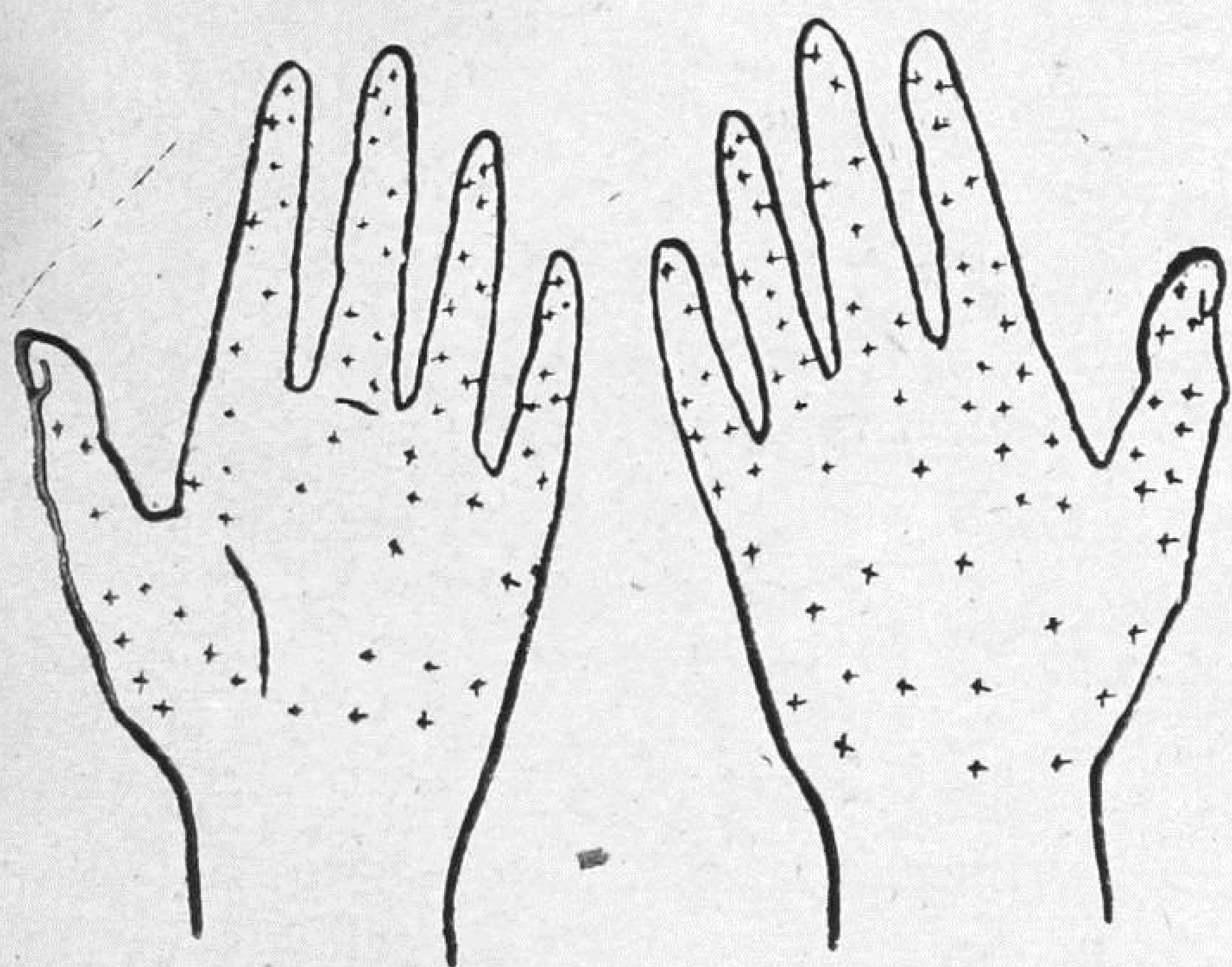


Fig. 3.
A. R. — Individuo *normale*.
Punti per il *freddo* (T. + 5°).

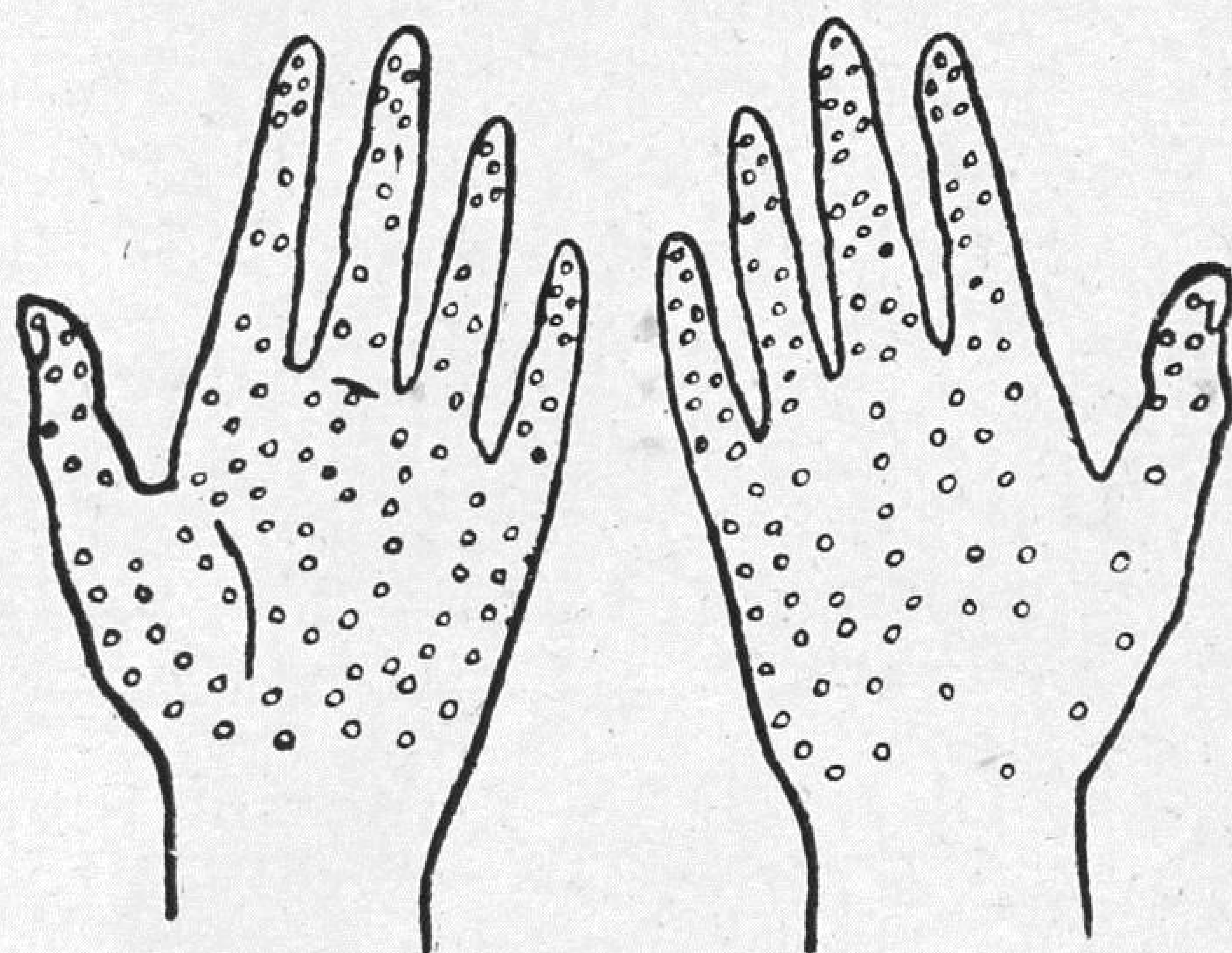


Fig. 4.
A. R. — Individuo *normale*.
Punti per il *caldo* (T. + 42°).

Come dati generali per l'adulto, Sommer ha trovato per ogni cmq. di superficie cutanea da *6* a *23* punti pel freddo (media 12-13), e da *0* a *3* punti pel caldo (media 1-2).

Quanto al metodo adoperato per i presenti malati, si è usato l'apparecchio di Blix (e v. Frey), cioè il cono metallico a circolazione di acqua, provvisto di termometro e di una fina punta di contatto. (Vedi Tigerstedt, *Handb. d. physiol. Methodik,* Bd. III, p 1ª, fig. 2). Quanto alle temperature scelte come stimolo termico per la determinazione dei singoli punti pel caldo e pel freddo, è da osservare che fu necessario adottare temperature più basse (+6° +8°) pel freddo, e temperature più alte (+46° +48°) pel caldo di quelle usate dai citati autori per gli individui normali, inquantochè nei pazienti sottoposti alla ricerca la *soglia di eccitabilità* tanto per le sensazioni di *freddo* che per quelle di *caldo* era notevolmente *più bassa di quella fisiologica; il che è già un fenomeno di importanza notevole.*

(1) Sommer. *Ueber die Zahl der Temperaturpunkte der äusseren Haut.* Sitzungsber. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg, 1900, 4, p. 63.

Oltre di ciò anche le condizioni cerebrali di tali pazienti, sia per la facoltà di attenzione che per quella di esatta percezione si dimostrarono insufficienti a fornire dati abbastanza sicuri e costanti impiegando temperature non atte a provocare stimolazioni rapide e ben marcate.

La prima ricerca fatta nella Mengoli ha dimostrato esservi nelle mani malate una straordinaria diminuzione dei punti per il caldo e per il freddo, anzi maggiore ancora per il freddo, come risulta dalle figure e dal confronto rispetto a persona sana con mani ruvide e adusate in rozzi lavori manuali (vedi fig. 3 e 4). Quest'esame venne fatto nel dicembre 1917, ed abbiamo quindi praticata una cura con corrente galvanica, che secondo la nostra esperienza in altri casi, come venne raccomandato dallo stesso Raynaud e da Barlow, porta giovamento. Si immergono le mani, ed in altre sedute i piedi, in un catino pieno d'acqua tiepida salata, ponendo un reoforo nel catino e l'altro alle radici degli arti, e facendo passare una corrente galvanica d'intensità tollerabile senza disturbi.

Dopo questa cura ripetuta l'ammalata ha migliorato, ed ha passato discretamente l'inverno 1918-19. Nell'estate 1819 è stata bene; le mani sudano, la pelle è abbastanza elastica e molle. L'esame dei punti del caldo e del freddo fatto il 23 e 24 settembre 1919 ha mostrato un notevole miglioramento, però detti punti sono sempre assai più scarsi che nel sano (vedi fig. 1 e 2).

Veniamo ora ad esporre brevemente le osservazioni fatte in altri casi per passare poi a discutere il significato semeiotico e patogenico delle nostre osservazioni.

13 dicembre 1917. — Pietro Punzo, di Roma, d'anni 20, soldato di artiglieria. Nulla di notevole nel gentilizio. Poliartrite acuta a 13 anni; fino da quest'età nella stagione fredda ambedue le mani assumevano una tinta violacea.

Nell'aprile 1917, a Foligno, una notte, mentre fuori era caduta abbondante neve e la temperatura era più fredda del solito, fu svegliato improvvisamente da forti dolori alle punte delle dita di ambedue le mani, accompagnati da sensazione di freddo e da violenti punture; i polpastrelli delle dita apparivano nerastri. Verso la metà del mese di giugno il malato si accorse di soluzioni di continuo ai polpastrelli della mano destra. Il 1° agosto 1917 fu inviato sul Monte Nero. Quivi il Punzo avvertiva martellamento delle dita, violacee specialmente al mattino e alla sera, e il 7 novembre 1917, mentre a Santa Maria di Tolmino una mattina più fredda del solito uscì dal ricovero per la pulizia del cannone e sebbene avesse la mano sinistra coperta da un guanto, ebbe una sensazione di fortissimo dolore, di puntura e di martellamento a tutte le dita della mano; si tolse il guanto e si accorse che tutta la mano aveva assunto una tinta intensamente bluastra; era intormentita e rigida nei movimenti.

Tali manifestazioni si ebbero anche, sebbene in grado molto minore, alla mano destra. Ora dopo la degenza in vari ospedali, il P. continua a provare al mattino ed alla sera la sensazione di martellamenti e di punture, le dita sono violacee, fredde.

Stato presente. 13 dicembre 1917. — Punzio Pietro, d'anni 20, di Roma, soldato di artiglieria, modico bevitore, forte fumatore. Statura un po' superiore alla media, costituzione scheletrica regolare, stato di nutrizione discreto, masse muscolari bene sviluppate e abbastanza toniche. Colorito della cute normale ovunque, ad eccezione delle mani, che hanno una tinta violaceo-cerulea. Anche le dita dei piedi, e la pianta, questa però un po' meno, presentano una colorazione livemente cianotica. La pelle del naso, delle guancie, dei padiglioni auricolari, quando il malato trovasi nella sala, è di colorito rosso vio-

laceo. La temperatura appare normale ovunque al dermotatto, fatta eccezione delle mani e dei piedi che sono costantemente freddi, e algidi quando sono cianotici.

Apparecchio respiratorio: qualche rantolo umido e qualche raro sibilo alle basi. Cuore in limiti, toni netti. Polso un po' piccolo, compressibile della frequenza di 84 al m', ritmico. Pareti arteriose normali. Pressione 135 millim.

Addome nulla di notevole.

Sistema nervoso. — Nulla a carico della motilità dei nervi cranici, degli arti e del tronco. Riflessi plantari superficiali e profondi assenti. Riflesso del tendine di Achille presente. Riflessi patellari pronti d'ambo i lati. Riflesso del tibiale anteriore presente bilateralmente. Assenti i cremasterici. Deboli o assenti gli addominali e gli epigastrici. Riflessi mandibolare e masseterino deboli. Riflesso faringeo assente, assenti i congiuntivali e i palpebrali. Riflessi muscolari diretti pronti. Riflessi vasomotori sull'addome e sul tronco deboli. Pupille di ampiezza media, uguali, reagenti alla luce, all'accomodazione, alla convergenza.

Le varie forme di sensibilità sono ovunque ben percepite ed esattamente localizzate, ad eccezione delle dita delle mani, ove in corrispondenza delle ultime falangi degli indici, medi e anulari le sensazioni di contatto con un piumacciolo di cotone non sono avvertite, le punture di spillo o non sono avvertite o sono scambiate per sensazioni di contatto; e parimenti non avvertite sono le sensazioni di freddo e di caldo.

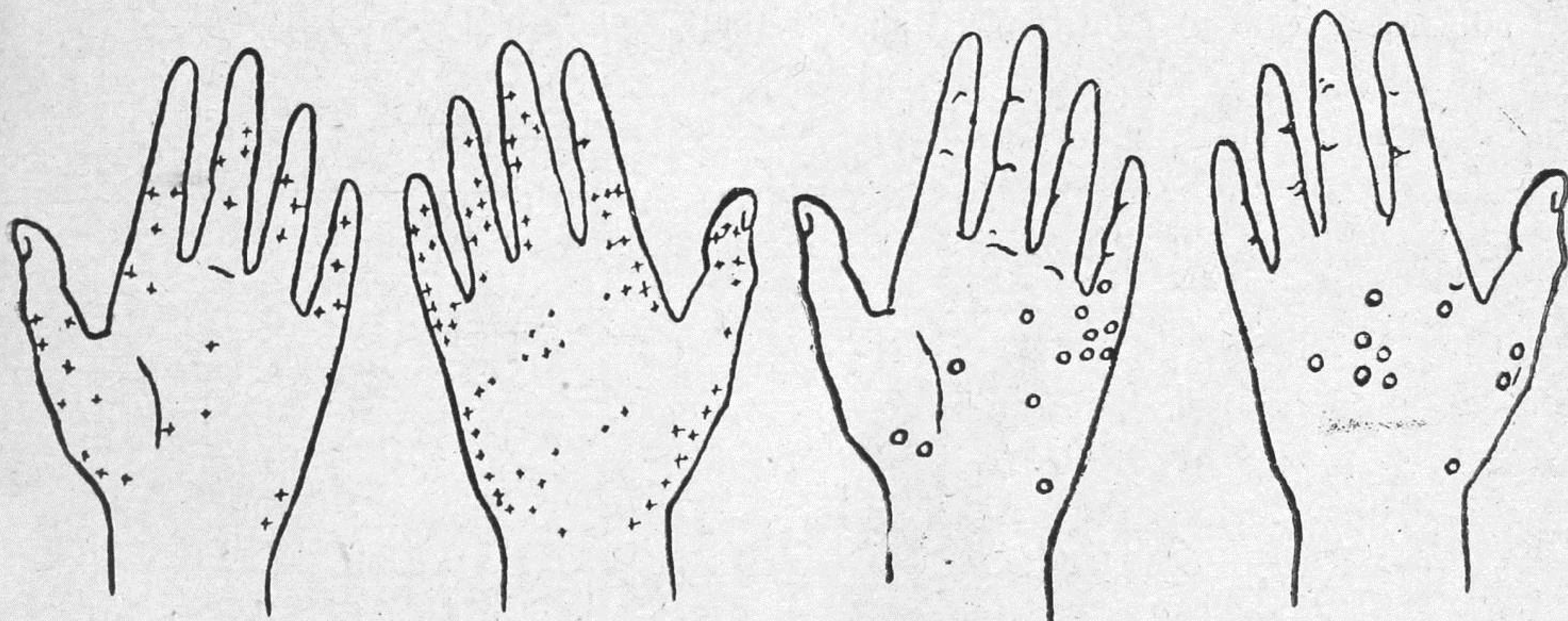


Fig 5.
Punzo Pietro. — Punti per il *freddo* (T. + 5°).

Fig. 6.
Punzo Pietro. — Punti per il *caldo* (T. + 42°).

In nessuna parte del corpo, se si eccettuano le dita, si osservano alterazioni trofiche, queste sono unicamente localizzate all'estremo distale del medio e dell'indice della mano sinistra e del medio della mano destra. Alle dita dei piedi non si osservano notevoli alterazioni distrofiche, qualche placca brunastra si osserva alla pianta.

La *radiografia* delle mani ha mostrato un lieve grado di atrofia ossea a carico delle epifisi distali dei metacarpi e di quelle prossimali delle prime falangi delle dita. Anche le epifisi della prima articolazione falangea appaiono lievemente decalcificate.

Il senso di posizione degli arti è conservato; è pure conservato il senso stereognostico; anche il senso barico nelle mani non pare profondamente alterato.

La diagnosi di malattia di Reynaud essendo evidente abbiamo fatto ricerche sui punti del freddo e del caldo, che hanno dimostrato una diminuzione notevole, rispetto al sano, nelle mani, mentre gli stessi punti sono stati invece ritrovati copiosi alle guancie ed alla fronte.

Il malato è rimasto in Clinica dal 13 dicembre 1917 al 29 dicembre 1919: durante questo periodo la temperatura corporea ha oscillato da 36° a 36°.5, il peso corporeo è aumentato da kg. 64 a 70. Polso, orine, funzioni corporee normali. Durante la stagione calda il malato si è sentito meglio e non ha avuto accessi d'intormentimento e di dolore alle mani, salvo il caso che le esponesse al freddo.

Alla sua uscita il 29 dicembre 1919 le mani e i piedi avevano un colorito più o meno cianotico e una temperatura inferiore alla norma; sono specialmente fredde le estremità delle dita un po' più a destra che a sinistra. Le modificazioni di colorito e di temperatura divengono più intense per poco che il malato esponga le estremità medesime alla temperatura ambiente. Sulle medesime si nota spesso diaforesi piuttosto intensa. Per quanto concerne le alterazioni trofiche si può dire che esistono cicatrici ben visibili ancora nella regione palmare delle dita della mano sinistra e che si scorge ancora l'usura di alcune falangi delle dita.

In questo malato, durante la stagione calda, cioè verso la fine del giugno 1918, abbiamo fatte estese ricerche sui punti del caldo e del freddo, quali risultano dalle annesse figure (vedi fig. 5 e 6), che attestano notevoli modificazioni.

Nel malato Punzo sono stati ricercati pure i punti del freddo e del caldo in diverse regioni della faccia. In luogo della riproduzione grafica diamo il numero de' singoli punti trovati nelle regioni esplorate:

Punti per il *freddo* (T. + 5°)	Numero	Punti per il *caldo* (T. + 45°) Numero
Regione frontale	25	20
„ sopraorbitaria destra	12	8
„ „ sinistra	12	7
Regione palpebrale inferiore destra	10	12
„ „ „ sinistra	10	10
„ zigomatica destra	12	6
„ „ sinistra	9	5
Base del naso	10	2
Dorso del naso	28	11
Lato destro del naso	21	13
» sinistro „	23	6
Regione labiale superiore	21	22
„ „ inferiore	7	2
„ della guancia destra	14	2
» „ „ sinistra	14	3
„ del mento	12	1
Padiglione dell'orecchio destro	20	14
„ „ sinistro	55	26

Il terzo caso è stato oggetto di lunga osservazione.

Tugnoli Olivia, d'anni 50. Nulla nel gentilizio. La malata dice che da giovane ha costantemente lavato; essendo ortolana, per molti anni di seguito andava tutte le mattine al mercato a vendere i suoi prodotti, esponendo così le mani ai rigori del freddo. Ha goduto sempre ottima salute fino a 27 anni, epoca in cui cominciò ad avvertire i disturbi che anche ora la travagliano. Questi disturbi erano dati da forte senso di bruciore alle mani, specialmente alla sinistra; la malata dice che mentre avvertiva tali bruciori, le sue mani divenivano prima pallide, poi paonazze, specialmente in corrispondenza del letto ungueale. Questi disturbi, unici, persistettero per circa sei o sette anni, durante i quali la nostra malata ricorse invano a medici, che la curarono con unguenti. Il prof. Albertoni, diagnosticata la sua affezione, la sottopose per tre anni ad applicazioni galvaniche, che migliorarono notevolmente le sue con-

dizioni, sicchè essa per circa dodici anni stette discretamente. Prima della cura elettrica aveva osservato più volte che nel polpastrello del dito della mano sinistra si era andata formando una crosta, che in pochi giorni cadeva, e lasciava la pelle in condizioni normali. Anche tale fatto cessò colla cura elettrica.

Due anni or sono però i disturbi ricomparvero: questa volta la malata oltre ai fenomeni suddetti avvertiva senso di intorpidimento e di formicolio, seguiti da un dolore fortissimo che dalle mani si estendeva per tutto il braccio fino alla spalla. Inoltre in questo ultimo anno non ha notato alcuna sosta, o meglio alcuna attenuazione dei dolori durante la stagione estiva, cosa che invece aveva osservato nei primi anni di quest'affezione. Le mani, e più specialmente la loro porzione palmare, sono notevolmente indurite. In questi ultimi mesi poi la nostra paziente ha sentito che anche i piedi si intorpidiscono durante la notte, specie se poggia con essi sul terreno freddo.

La sensibilità di contatto e la dolorifica sono ben conservate anche nelle dita delle mani dove non si scoprono punti per il caldo e per il freddo (vedi fig. 7 e 8).

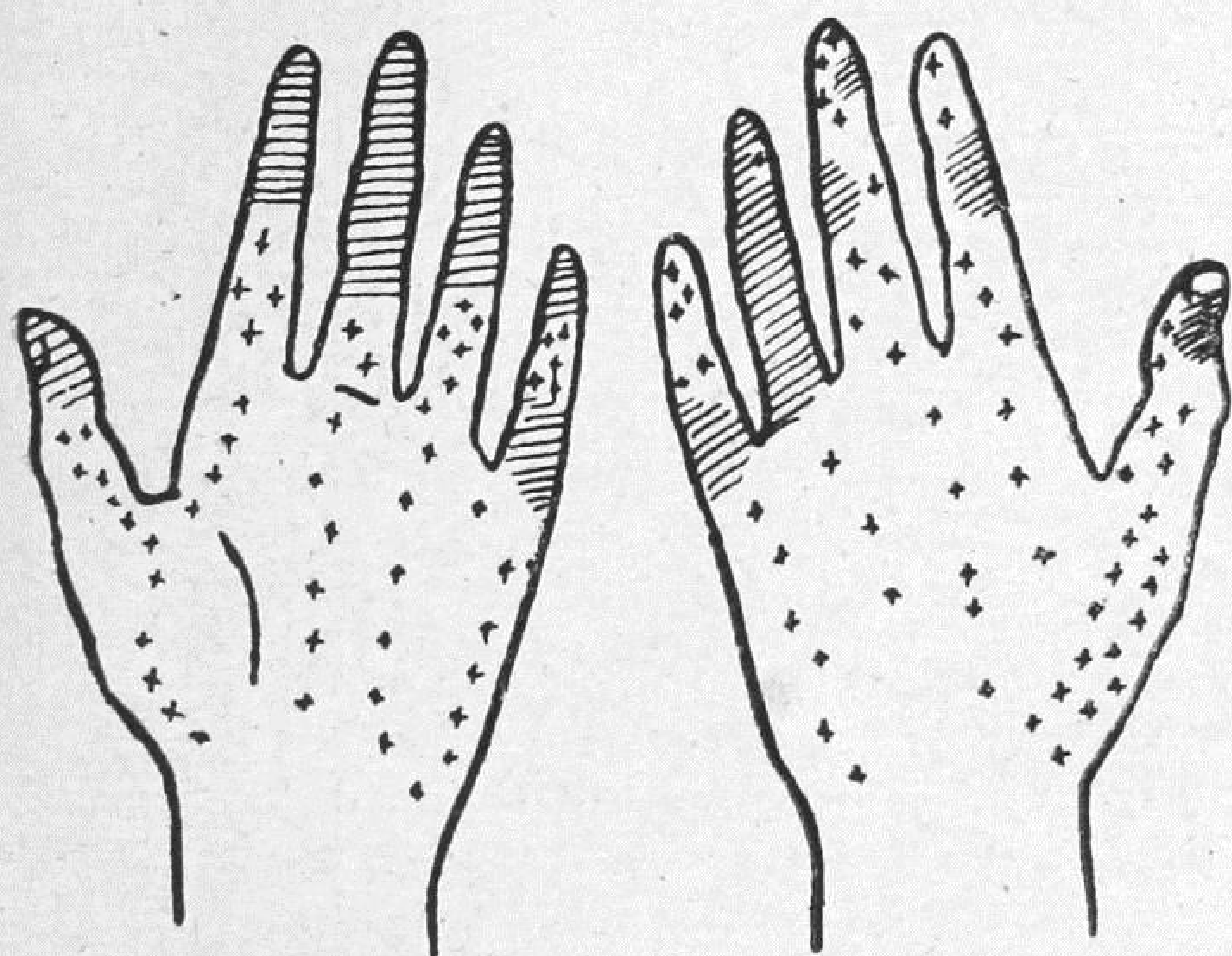


Fig. 7.
Tognoli Olimpia. — Punti per il *freddo* (T. + 5°).
Le parti *tratteggiate* indicano il *senso* di *contatto* ben conservato.

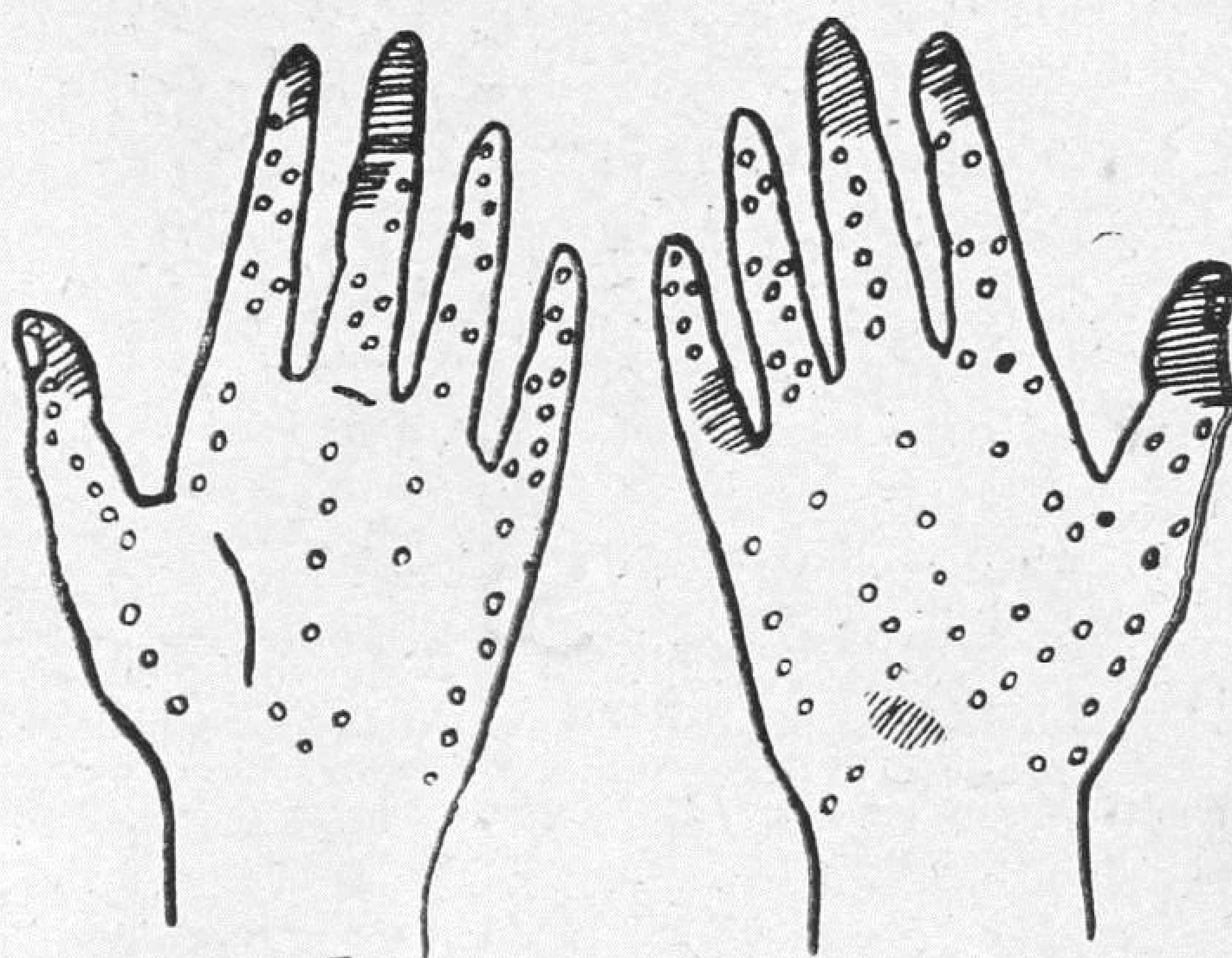


Fig. 8.
Tognoli Olimpia. — Punti per il *caldo* (T. + 46°).
Le parti *tratteggiate* indicano il *senso* di *contatto* ben conservato.

Le alterazioni funzionali dei punti termici nella malattia di Reynaud sono adunque ben dimostrate dai casi osservati e più o meno estese ed importanti a seconda dei casi e della gravità della malattia, come risulta dalle figure. Diminuzione e scomparsa dei punti termici si trovano anche dove la pelle ha caratteri normali e non si può parlare quindi semplicemente di un effetto secondario. Quantunque in alcuni casi la sensibilità di contatto fosse indebolita, come si vede quando, per es., le mani siano state molto raffreddate, non si può parlare di ottundimento generale della sensibilità. Anzi la sensibilità dolorifica in questi malati è esagerata, cosicchè si lagnano di dolori vivi se la temperatura si abbassa: il che costituisce un carattere differenziale di notevole importanza rispetto alla siringomielia.

Resta adunque acquisito un nuovo fatto importante alla *sintomatologia* della malattia di Reynaud, *la lesione dei punti termici*. Si può obbiettare che il senso termico in casi della malattia di Reynaud viene notato come normale, ma conviene tener presente che esso veniva esplorato col metodo di por-

tare a contatto di estese parti della mano acqua a diverse temperature, per cui bastava l'impressione portata su punti termici normali, perchè si giudicasse inalterato il senso termico.

Sorge ora naturale la domanda dell'importanza che può avere detta osservazione per la patogenesi della malattia. La quale domanda comprende l'altra se la malattia sia di origine centrale o periferica. Fa pensare all'origine periferica il fatto che la malattia comincia alle mani ed ai piedi, e più eccezionalmente colpisce altre parti esposte alle vicissitudini atmosferiche, che i peggioramenti e miglioramenti solo legati a dette vicissitudini di stagione e di luogo. Così il Punzo quasi non si era accorto della sua malattia quando stava a Roma, mentre si aggravava al Monte Nero.

È chiaro che i punti termici legati con nervi e centri speciali devono possedere un'influenza capitale nel governare e mantenere la temperatura, la circolazione e la nutrizione delle varie parti del corpo, come dell'unità corporea. I nervi termici sono necessariamente anche nervi trofici, perchè solo colla capacità che ha il sistema nervoso di eccitare i processi biochimici che si riferiscono alla produzione del calore si comprende la capacità che ha l'uomo di mantenere la propria temperatura generale e quella delle singole parti. I meccanismi devono essere tanto più attivi quando si tratta di parti, come le mani, continuamente esposte a notevoli cangiamenti di temperatura, specialmente in alcune classi di persone.

Dai punti termici cutanei partono gli stimoli che portati ai centri determinano reazioni vasomotorie e trofiche appropriate nel senso di aumentare, o diminuire, la produzione o la dispersione del calore secondo le necessità del momento.

Che i processi biochimici locali siano fino ad un certo limite indipendenti lo dimostra il fatto che, ad es., nella poliomielite la temperatura dell'arto paralitico è anche di molti gradi inferiore a quella dell'arto sano, come ha osservato prima Heine e confermato ora Cescati, e che l'arto paralitico sottoposto a perfrigerazione non riacquista la temperatura primiera se non con estrema lentezza rispetto al sano.

Il senso di contatto non è necessario per l'integrità trofica: nella siringomielia si osserva l'anestesia dissociata, cioè l'ammalato non risente dolore nè senso di caldo o di freddo, sebbene il senso di contatto sia conservato e va incontro a notevoli lesioni trofiche. Si può ritenere come dimostrato che le fibre che hanno attinenza colle funzioni nutritive dei tessuti sono identiche, o si accompagnano a quelle che trasmettono le sensazioni termiche.

Se queste sono alterate nella malattia di Raynaud possiamo ben comprendere la patogenesi del processo morboso e spiegarne i fenomeni: il sistema nervoso va considerato infatti come il regolatore dei processi che si svolgono negli altri tessuti.

In questi individui che vanno soggetti alla malattia nei suoi diversi stadi si può dubitare di un difetto congenito del *senso termico*, il quale secondo le osservazioni di Preyer non è ancora sviluppato nel neonato e si organizza a poco a poco. Senza dubbio influiscono le cause estrinseche di temperatura e

di lavoro. Una conferma di questa interpretazione ho trovato in esperienze di perfrigerazione che esporrò nella seconda comunicazione.

La nostra dottrina non esclude, ma anzi concilia e comprende molte delle teorie già emesse per spiegare la malattia. Cioè ammette necessariamente l'influenza dei *nervi trofici* invocata da Samuel e da Friedel, la *teoria nevritica periferica* sostenuta da molti autori e fondata sull'osservazione di casi nei quali mentre il sistema vasale era perfettamente integro, i nervi presentavano alterazioni di nevrite degenerativa. A questa teoria nevritica si obbiettò, che, se è vero che alcune neuriti, specialmente le traumatiche, possono accompagnarsi a disturbi trofici delle parti innervate, si vedono però forme gravi di neuriti alcooliche e saturnine che, anche perdurando a lungo, non portano alla gangrena. Ma noi sappiamo che il processo neuritico può interessare varie sorta di fibre nervose, le motrici, le sensitive, le termiche e trofiche, e secondo la nostra dottrina sono le fibre termiche specialmente lese e punto di partenza del processo morboso. E che esse possano essere isolatamente lese, e che la loro alterazione isolata si accompagni a lesioni trofiche anche profonde ne abbiamo esempio nella siringomielia, nella quale non solo si osserva l'anestesia dissociata, ma si è veduto che la *sensibilità per il caldo* può andare perduta, mentre quella per il *freddo* persiste, o *viceversa*.

Anche la *teoria vasomotoria* creata da Raynaud, il quale ammise una esagerata eccitabilità autoctona o riflessa dei centri vasocostrittori, per cui in un primo periodo della malattia si avrebbe lo spasmo delle arteriole, e il ristagno del sangue nei capillari, la cianosi e l'asfissia, rientra nella nostra dottrina in quanto presuppone uno stato di abnorme eccitabilità verso gli stimoli termici. Mentre da sola non regge all'obbiezione che lo spasmo vasale intermittente non basta a determinare la necrosi dei tessuti.

Più facilmente ancora si compenetra colla nostra la *teorica nevrosica periferica* di Vulpian, la quale ammette che lo spasmo vasale cagionato dal freddo avvenga in primo tempo per stimolazione diretta dei vasi della pelle; però la causa più diretta starebbe nell'azione riflessa vasocostrittrice molto energica provocata dalla eccitazione delle estremità dei nervi cutanei centripeti e prodotta per la mediazione dei gangli situati sul tragitto delle fibre vasomotrici.

II.

CLINICA DELLE MALATTIE NERVOSE E MENTALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretta dal prof. G. MINGAZZINI

Tumori dell'acustico

(Contributo clinico e anatomo-patologico)

per il dott. G. FUMAROLA, libero docente e aiuto della Cattedra.

Alcuni autori, partendo dal concetto che fra gli elementi che entrano a far parte dell'angolo ponto-cerebellare l'VIII è indubbiamento quello che offre la maggiore disposizione alla formazione dei tumori, assegnano ai neoplasmi di questa regione il nome generico di « tumori dell'angolo ponto-cerebellare ». Ora, questa denominazione non è esatta: è noto, invece, che essi possono originare anche dal VII, come pure dalle pareti che limitano la regione, cioè dal plesso coroideo, dalle meningi, dalle ossa. Già Henschen aveva assegnato il nome di « Winkeltumoren par préférence » ai tumori dell'acustico (Akustikustumoren) e aveva denominato « kleinhirnbrückenwinkeltumoren » (neoplasmi dell'angolo semplicemente), quelli che prendevano origine dagli altri elementi e dalle pareti stesse dell'angolo, la sostanza cerebrale compresa. Io credo, però, che questi ultimi siano da escludersi, poichè manca loro il carattere fondamentale comune a tutti gli altri, cioè a dire, la loro perfetta indipendenza dal tessuto nervoso circostante. Essi debbono essere considerati piuttosto come « tumori secondari » dell'angolo, con origine rispettivamente dal ponte, dal bulbo, dal cervelletto, in opposizione agli altri cui spetta il nome di « tumori primitivi ».

Ora, avendo avuto occasione di studiare nella Clinica delle malattie nervose, diretta dal prof. Mingazzini, due casi di tumore dell'acustico, e di praticarne l'autopsia, ho creduto opportuno di illustrarli, non tanto per il reperto tipico, quanto per alcune particolarità del loro decorso, le quali dimostrano sempre più la fallacia dei cosidetti criteri di probabilità quando vogliasi stabilire se un neoplasma dell'angolo ponto-cerebellare è primitivo o secondario. Distinzione, questa, che sarebbe quanto mai necessario poter fare *intra vitam*, per il fatto che mentre l'intervento chirurgico è sempre consigliabile nei casi della prima categoria, poche volte lo è, invece, in quelli della seconda.

OSSERVAZIONE I. — P. Tiburzio, di anni 34, contadino. Nulla di notevole dal lato ereditario. Contrasse infezione blenorragica, di cui guarì perfettamente. Coniugato, senza prole; la moglie non ha mai avuto alcuna gravidanza. Nega lues, modico bevitore, modicissimo fumatore.

Il P. afferma di essere stato sempre bene fino al 14 novembre 1916, quando, stando in trincea, al fronte, in seguito allo scoppio di una granata, venne gettato violentemente in terra: non perdette la coscienza, ma riportò contusioni in varie parti del corpo. Rimase ricoverato in Ospedale per 22 giorni; quando ritornò al suo reggimento, avvertiva soltanto qualche dolore in rapporto con le contusioni subite. Dopo qualche giorno cominciò a notare diminuzione dell'u-

dito e lievi paracusie a destra; l'ipoacusia andò sempre più accentuandosi sino a renderlo, dopo circa 5 mesi, quasi completamente cofotico a destra. Contemporaneamente insorse un modico dolor di capo, localizzato sopratutto in corrispondenza della metà destra dell'occipite, quasi continuo.

Nel gennaio 1919 le sue sofferenze si aggravarono: il dolor di capo aumentò, divenne continuo, con esacerbazioni senza alcun rapporto con le ore del giorno; la deambulazione si fece difficile, barcollante, comparve debolezza degli arti inferiori, specialmente del destro; la vista andò rapidamente diminuendo, dapprima a destra, poi a sinistra; per ultimo insorsero parestesie (intormentimento) sulla faccia interna delle guancie, diminuzione del gusto, difficoltà nell'aprire la bocca, debolezza della masticazione, lievi disturbi disartrici. Il paziente asserisce di non aver mai avuto vertigini o vomito.

Esame obbiettivo. — Sviluppo scheletrico regolare. Stato generale di nutrizione ottimo.

Organi toracici e addominali sani.

Le urine non contengono nè albumina, nè zucchero.

Esame neurologico. — Lievissima ptosi della palpebra superiore destra; lieve rotazione in basso del globo oculare destro. L'esame monoculare permette di rilevare, a destra, una insufficienza grave del muscolo retto esterno, lieve di tutti gli altri muscoli, ad eccezione del grande obliquo; a sinistra, insufficienza del retto esterno e, in grado minore, anche del retto interno. Durante i movimenti dei globi oculari insorgono scosse nistagmiformi, evidenti specialmente nello sguardo verso sinistra. All'esame bioculare risulta chiara, a destra, la insufficienza del retto esterno, del retto superiore e dell'obliquo inferiore.

Il paziente serra bene gli occhi, però con più forza a sinistra. Nell'atto di digrignare i denti l'angolo labiale sinistro viene stirato all'esterno più che il destro. La lingua protrusa devia leggermente verso sinistra; i movimenti di lateralità verso destra sono alquanto limitati. Il paziente non può aprire che incompletamente la bocca; nel tempo stesso la mandibola devia manifestamente verso sinistra.

Il velopendolo si solleva meglio a destra che a sinistra.

Lievi disturbi disartrici. Nulla a carico dei movimenti attivi e passivi del collo.

I movimenti passivi degli arti superiori offrono, a destra, un lieve aumento di resistenza; gli attivi sono completi a sinistra, limitati, invece, quelli della mano e delle dita a destra. Forza muscolare diminuita a destra. Non adiadococinesi. Negativa la prova dell'indice di Baràny.

Non atteggiamenti abnormi degli arti inferiori. Notevole ipotonia delle loro masse muscolari. I movimenti attivi e passivi dei vari segmenti sono tutti possibili e completi. Forza muscolare scarsa. Il paziente non riesce a tenere entrambi questi arti sollevati contemporaneamente dal piano del letto.

In posizione Romberg tende a cadere verso destra. Quando estende il tronco, flette nel tempo stesso le ginocchia (non asinergia). L'andatura è un po' incerta, l'infermo tende costantemente a piegare verso destra, talvolta anche indietro.

Rotuleo destro debole; debolissimo il sinistro; achillei debolissimi bilateralmente; tendinei superiori mancanti, tranne i bicipitali, che sono debolissimi bilateralmente; vivaci i cremasterici e gli addominali; alluci plantari.

Pupille molto midiatriche; iride destra rigida alla luce, lievemente reagente la sinistra.

Areflexia corneale destra.

Ipoafia su tutta la parete posteriore del faringe. Ipoestesia tattile e dolorifica su tutto l'arto superiore destro; ipopallestesia in tutta la metà destra del corpo.

Il senso stereognostico e delle attitudini segmentarie è ben conservato d'ambo i lati.

Il paziente riesce con molta incertezza a toccarsi il ginocchio di un lato col tallone dell'altro, specialmente a destra.

Craniopercussione dolorosa su tutta la metà destra dell'occipite e in corrispondenza del parietale sinistro.

L'infermo è capace di distinguere, d'ambo i lati, soltanto la luce dalle tenebre.

Fundus oculi: disco bilateralmente rigonfio, con margini sfumati; qualche emorragia retinica, sia a destra che a sinistra.

L'odorato è abolito a sinistra, ottuso a destra.

Il gusto è ottuso bilateralmente.

Sordità completa destra, lieve ipoacusia sinistra. Weber non lateralizzato. Rinne positivo a sinistra.

L'esame dell'apparato vestibolare non si è potuto praticare causa il rifiuto del paziente.

Esame laringoscopico negativo.

Esame psichico. — Percezione discreta, memoria abbastanza fedele. Notevole è per altro l'apatia che incombe sul paziente, il quale passa tutto il giorno nella più completa inattività, senza nulla domandare, senza affatto interessarsi del suo stato.

Puntura lombare (14 maggio 1919): si estraggono 15 cmc. di liquido, leggermente ematico, con pressione aumentata (170 goccie al m'). Albumina, 10 linee della provetta di Nissl; globulina assente; numerosi corpuscoli rossi nel sedimento. .

Reazione di Wassermann, nel sangue, negativa.

Riassumendo, si tratta di un paziente di 34 anni, il quale nel novembre 1916 riportò un trauma (scoppio di granata) cui tennero dietro paracusie a destra, indi diminuzione dell'udito dallo stesso lato, che accentuandosi sempre più portò ad una cofosi destra completa: una modica cefalea si associò poco dopo ai disturbi a carico dell'VIII. Nel gennaio 1919 la cefalea si fece più intensa, la vista andò rapidamente diminuendo, insorsero diplopia, parestesie sulla faccia interna delle guancie, diminuzione del gusto, debolezza degli arti di destra. Mai vertigini nè vomito.

Obbiettivamente fu constatato: a destra, lesione del III, V, VI, VII e VIII nervo cranico, rigidità pupillare, areflexia corneale, lieve paresi ed atassia dinamica dell'arto superiore; a sinistra, lesione più lieve del III, V, VI nervo cranico. Inoltre: ipotonia degli arti inferiori, tendenza del corpo a cadere verso destra, sia nella deambulazione che in posizione di Romberg, riflessi tendinei debolissimi, papilla da stasi bilaterale, ipogeusia bilaterale, anosmia sinistra, aumento della pressione del Liquor.

La presenza dei segni di ipertensione (cefalea, papilla da stasi, torpore psichico, aumento della pressione del Liquor) e la progressività dei sintomi permettevano di diagnosticare con relativa sicurezza un tumor cerebri. Difatti, se in principio, quando la sindrome era costituita dalla cefalea e dai fenomeni a carico dell'VIII di destra, era lecito sospettare una *meningitis basalis luetica,* in seguito la persistenza della cefalea, il suo esacerbarsi senza alcuna predilezione serale o notturna, tutta una serie di paralisi esclusivamente unilaterali dei nervi cranici, il decorso nettamente progressivo, e non oscillante, come quello dei processi luetici, la tipica papilla da stasi, permettevano di escludere un'affezione luetica delle meningi. E nemmeno si poteva pensare ad una *meningitis serosa,* la quale, come è noto, costituisce nella diagnosi dei tumori cerebrali una delle cause di errore più frequente: tipico al riguardo è un caso da me illustrato nel 1914. Siffatta malattia, invero, suole manifestarsi, fin da principio, con sintomi ben netti di ipertensione, cui più tardi possono seguire anche sintomi locali. A questi, però, manca sempre quel carattere di netta circoscrizione e di progressività che è proprio dei tumori. Tutto il contrario, cioè, di quanto si osservava nel mio caso.

La diagnosi, quindi, che presentava maggiore probabilità era quella di tumor cerebri. I sintomi locali, poi, specialmente i disturbi funzionali dell'VIII e del V (areflexia corneae) di destra e il nistagmo (triade caratteristica dei neoplasmi dell'angolo secondo Oppenheim) erano così evidenti da permettere di ritenere che la sede del tumore doveva essere l'angolo ponto-cerebellare destro. L'insorgenza precoce dei disturbi a carico dell'VIII, infine, facevano pensare che il neoplasma doveva aver preso origine da questo nervo, cioè a dire che si trattava di un vero e proprio « Akustikustumor ».

Si consigliò l'intervento, il quale venne eseguito il 2 giugno 1919, dal professor Alessandri. Fu praticato nella regione occipitale un vasto lembo cutaneo, e col metodo di Cushing, nella squama dell'occipitale, vennero aperte due brecce, una per lato. La dura madre era tesa, pulsante d'ambo i lati. Si dovette sospendere l'operazione causa le condizioni poco soddisfacenti dell'infermo. Poche ore dopo, infatti, si ebbe l'obitus.

Necroscopia (4 giugno 1919). — Nulla si nota a carico della dura. La pia meninge, per quanto lievemente opacata, si lascia distaccare facilmente dalla superficie cerebrale, senza produrre lacerazioni. I giri cerebrali sono appianati, e i solchi, specie nelle parti antero-laterali degli emisferi, poco visibili.

In corrispondenza dell'angolo ponto-cerebellare destro si annida un neoplasma della grandezza di una grossa noce, a superficie bernoccoluta, di consistenza dura, con diametro massimo di 35 mm. e minimo di 30. Esso è ben delimitato dalle formazioni circostanti, colle quali contrae rapporti di conti-

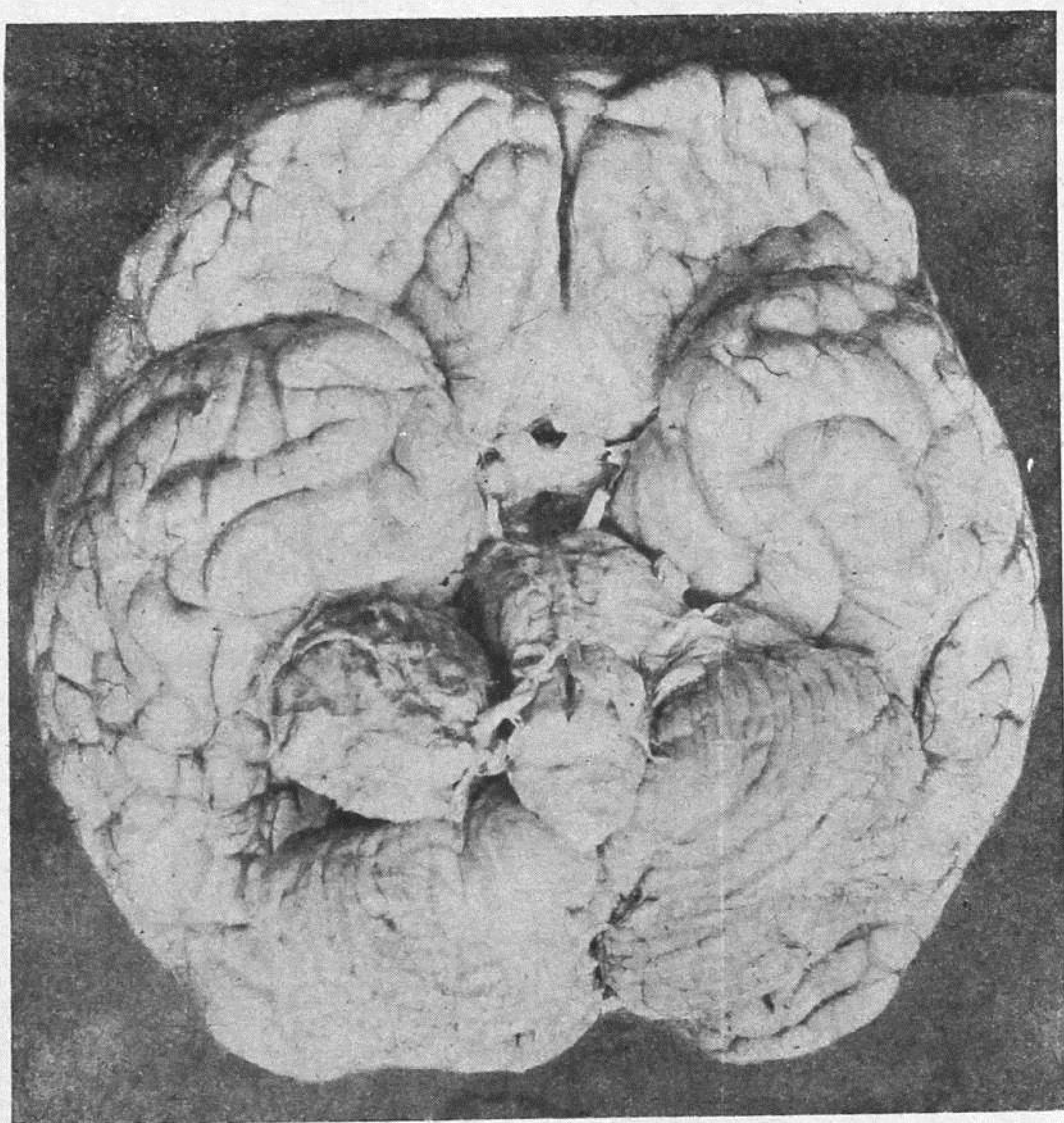


FIG. 1ª — Tumore dell'acustico destro.
(Osservazione I).

guità soltanto. Il ponte e il bulbo sono sospinti verso sinistra, e fortemente schiacciati, in direzione trasversale, dal lato del tumore. Il solco bulbo-pontino, specialmente a destra, è poco evidente. Le radici del V di destra sono ricacciate in alto, quelle del VII, VIII, IX, X, XI, compresse. Il tronco dell'VIII è in gran parte coinvolto dal neoplasma.

La faccia ventrale del cervelletto è asimmetrica: l'emisfero cerebellare destro è sospinto indietro, all'esterno e in alto; l'amigdala corrispondente è portata invece verso l'interno, e sporge dal lato opposto. L'emisfero cerebellare sinistro è schiacciato in senso antero-posteriore e il suo margine, in corrispondenza del *lobulus semilunaris inferior* appare appiattito.

Anche la faccia superiore del cervelletto si presenta asimmetrica, e precisamente la sua metà destra appare spostata indietro e in alto a causa del tumore, per modo che il *vermis superior* non è la parte più culminante di questa faccia; la *scissura marsupialis* è più profonda del normale. Compresse e appiattite appaiono anche le bigemine; il solco trasversale che le divide è molto slargato (fig. 1ª).

Praticando dei tagli frontali attraverso gli emisferi cerebrali, a cominciare a livello della testa del *nucleus caudatus*, procedendo distalmente, si nota che il III ventricolo e i ventricoli laterali sono fortemente dilatati e ripieni di liquor limpido: la loro parete è liscia. La sostanza grigia corticale delle varie circonvoluzioni appare appiattita, e quella bianca leggermente edematosa.

In un taglio frontale, a livello del *pulvinar thalami*, si osserva che la dilatazione dei ventricoli laterali è ancora maggiore, mentre il III ventricolo si presenta come un'ampia fessura, disposta in senso trasversale fra i due talami, avente per tetto le *columnae fornicis* fortemente ingrandite e appiattite nel senso trasversale.

In un taglio attraverso il ponte, a livello delle bigemine anteriori, si osserva che le bigemine stesse sono molto appiattite.

L'*aquaeductus* si presenta come una fessura disposta trasversalmente, più grande del normale. Il rafe mediano pontino non è verticale, ma obliquo un po' verso sinistra. La metà destra del ponte appare un po' più piccola della sinistra e lievemente appiattita nella sua faccia esterna.

Un taglio vertico-trasversale condotto a livello del solco bulbo pontino viene ad interessare l'estremità anteriore dell'emisfero cerebellare sinistro, sfiorando appena l'estremità anteriore del destro. Dall'angolo destro del IV ventricolo si protende verso il lume ventricolare una extro-flessione linguiforme che parte dal *brachium pontis* di destra. Questa extro-flessione è ricoperta dall'ependima ventricolare: la sua faccia inferiore poggia sul pavimento della fossa romboidale, quella superiore è in rapporto diretto con la parte centrale del *vermis inferior*.

In un taglio trasversale condotto attraverso le olive bulbari, si rende più manifesta la asimmetria tra i due emisferi cerebellari.

In corrispondenza del peduncolo cerebellare medio di destra, e fra esso e la faccia interna del *biventer*, si osserva una cavità cistica la cui parete interna è formata da una lamina dello spessore di circa mm. 3 che si ripiega più volte su sè stessa e si spinge nel lume del IV ventricolo, che invade in gran parte. La parete interna di essa cavità è rivestita da una sottilissima membrana liscia. Lateralmente la cisti sposta verso l'indietro la *pyramis* di Malacarne.

In un taglio più distale condotto attraverso gli emisferi cerebellari, a circa 2 cm. in avanti del loro margine posteriore, si osserva che, mentre la superficie dell'emisfero cerebellare sinistro si impiccolisce, quella del destro diviene più grande. La sostanza corticale e il *meditullium* appaiono edematosi; il *nucleus dentatus* destro è appiattito e deformato.

L'esame istologico del tumore (ematossilina-eosina) dimostrò che si trattava di un fibroma.

Il reperto necroscopico confermò, quindi, pienamente la diagnosi clinica.

Osservazione II. — Micci Giuseppe, di anni 26, calzolaio. La madre ha avuto sette gravidanze condotte a termine e due aborti; il padre è vivente e sano. Il paziente crebbe malaticcio; fece i primi passi a quattro anni. Stette poi abbastanza bene fino all'ottobre 1917, epoca in cui cominciò ad accusare dolor di capo, accessuale, senza alcun rapporto con le ore del giorno, qualche rara volta nell'acme accompagnato da vomito: nel tempo stesso si accorse che la vista diminuiva gradatamente d'ambo i lati. Nell'aprile 1918 fu costretto, causa la grave ambliopia, a smettere di lavorare: sei mesi dopo l'amaurosi era completa.

Nell'ottobre nuovi sintomi intanto apparivano, cioè a dire, paracusie e ipoacusia bilaterali, specialmente a sinistra, vertigini, difficoltà del cammino. Gli furono allora praticate dieci iniezioni di calomelano, ma senza risultato: i disturbi, anzi, andarono sempre più accentuandosi, insorse debolezza negli arti di destra.

Status del novembre 1919: exophtalmus bilateralis prevalente a sinistra e strabismus convergens dexter. All'esplorazione monoculare si nota: limita-

zione del movimento di rotazione in alto. in basso, all'esterno del globo oculare sinistro; limitazione del pari, ma in grado minore, del movimento di rotazione in alto e in basso del globo oculare destro. All'esplorazione bioculare si osserva che il paziente non riesce che ben poco a ruotare i bulbi oculari verso sinistra, mentre riesce a ruotarli quasi completamente verso destra. Nel movimento di rotazione in alto e all'esterno i globi oculari appaiono animati da lievi, ma evidenti scosse nistagmiformi, più accentuate nello sguardo verso sinistra.

Il sopracciglio sinistro è più basso del destro; la palpebra inferiore sinistra è rovesciata in fuori (ectropion); l'apertura della narice sinistra è più ristretta della destra; la rima orale devia verso destra; le labbra sono più allontanate a sinistra che a destra. Il corrugamento della fronte e del sopracciglio, completo a destra, è impossibile a sinistra; da questo lato è impossibile del pari il semplice accostamento delle palpebre. Nell'atto di digrignare i denti la metà sinistra della faccia resta completamente immobile. La lingua può essere protrusa e portata in ogni senso; la sua metà destra è leggermente atrofica. La voce è nasale; l'esplosione di alcune consonanti, specie delle labiali, non è completa. Buona la costrizione delle mascelle, non disturbi della deglutizione.

I movimenti passivi del collo non oppongono alcuna resistenza; provocano dolore soltanto quando il paziente ruota il capo verso destra. I movimenti attivi vengono bene eseguiti.

Gli arti superiori non presentano atteggiamenti speciali; le masse muscolari sono leggermente ipotrofiche e flaccide. I movimenti passivi oppongono da ambo i lati una resistenza maggiore della norma; gli attivi sono tutti possibili e completi. Non esiste adiadococinesi. Ad arti protesi, come in posizione di chi giura, il sinistro tende ad abbassarsi un po' prima del destro.

Femori ricurvi, rotule lussate in basso e all'esterno, genu valgum bilaterale, a sinistra più accentuato che a destra (deformità rachitiche). I movimenti passivi non oppongono nelle gambe e nei piedi alcuna resistenza abnorme; nelle coscie, invece, la resistenza è aumentata, specialmente per l'abduzione. Il paziente riesce a compiere ogni movimento con questi arti, quantunque a coscie flesse non sia in grado di estendere completamente le gambe. L'arto inferiore sinistro ricade però prima del destro sul piano del letto.

L'infermo non è capace di serbare la stazione eretta da solo; a mala pena riesce a mantenerla quando è sorretto sotto le ascelle. Nel deambulare tende a cadere verso sinistra e a restare indietro con il tronco (asinergia). La estensione del tronco si associa a tempo giusto con la flessione delle ginocchia.

Riflesso rotuleo destro più pronto del sinistro; clono del piede bilaterale; Babinski e Oppenheim anche bilaterali, a sinistra, però, più evidenti che a destra; riflesso dorsale del piede, normale; Rossolimo assente; riflesso degli adduttori più pronto a destra che a sinistra; cremasterico, addominale, epigastrico, anche più pronti a destra che a sinistra; provocabili tutti i tendinei superiori, il radiale destro, però, più facilmente che il sinistro; masseterino, pronto a destra, debole a sinistra; segno di Chwosteck assente; faringeo debole; corneale e congiuntivale presenti a destra, mancanti a sinistra; assente bilateralmente il riflesso irideo.

Sullo stato della sensibilità obiettiva non si può dare che un giudizio molto sommario, causa la sordità quasi completa del paziente e la sua facile esauribilità attentiva. Sembra che sulla metà sinistra della faccia le punture dello spillo vengano avvertite in modo più molesto che a destra.

La pressione, anche moderata, dei tre rami del V di sinistra è dolorosa; dolorosa del pari è la compressione delle doccie paravertebrali, bilateralmente, nella parte alta dorsale e nella regione cervicale. La percussione sull'occipite suscita dolore d'ambo i lati, ma specialmente a sinistra.

Rinne assolutamente negativo, tanto a destra che a sinistra. Sordità completa sinistra; a destra il paziente percepisce il tic-tac dell'orologio soltanto ad concham, e talora la voce forte.

L'odorato è ottuso bilateralmente.

Amaurosi completa bilaterale.

Fundus oculi: atrofia post-papillitica di entrambe le papille.

Psichicamente: facile esauribilità attentiva, frequenti ed improvvise variazioni dell'umore, a volte irritabilità estrema.

W R nel sangue, negativa.

P. L.: il Liquor fuoriesce a pressione notevolmente aumentata.

Status del dicembre 1919. — L'ammalato è più tranquillo, passa lunghe ore in uno stato di profonda apatia, indifferente all'ambiente. Mangia con appetito; talora, però, si lagna che il cibo è cattivo, che vi mettono dentro qualche cosa. Dorme bene. Nei tentativi d'interrogatorio l'infermo dapprima dichiara esattamente le sue generalità, poi alle altre domande sull'orientamento non dà più risposte precise, non essendo queste per la massima parte comprese, causa le condizioni dell'udito.

Narra che cominciò ad avvertire annebbiamento di vista, poi si arresta nella narrazione. Le poche frasi sono dette con lentezza, con segni di fatica penosa, ma con colorito emotivo molto accentuato. Di tanto in tanto emette qualche grido. Accusa, a domanda, confusione al capo e dolore all'occipite.

Agli stimoli si nota pronta reazione attentiva, e anche intensa, ma fugace. I fatti più salienti, oltre questa esauribilità di durata, sono la ancor più rapida esauribilità d'intensità, sì che prima si ha la comprensione esatta delle domande, poi sempre più erronea; inoltre, oscillazioni dell'umore che da indifferente si fa all'improvviso depresso, doloroso per ogni minimo stimolo, o per qualche parestesia. Nessun segno di preoccupazione al di fuori di quello che è il dolore in atto, sopratutto nessuna preoccupazione per le condizioni mentali; appena cessato lo stimolo che ha provocato la condizione dolorosa, il soggetto ricade nel suo torpore. Non è rara una qualche arguzie nelle risposte.

Status del febbraio 1920. — L'esame neurologico collima con quello precedente. L'infermo si lamenta di forte cefalea diffusa, e di tanto in tanto dice di avvertire odori nauseanti (come di gas asfissianti). È divenuto più apatico e più ottuso di prima. Si notano segni di cheratite (neuroparalitica) sinistra con ipopion. Polso piccolo, a pressione bassa, di frequenza normale (80 pulsazioni al m').

Fino all'ottobre successivo non si ebbero a notare modificazioni apprezzabili nella sindrome neurologica su descritta. Il paziente soleva giacere quasi costantemente supino; ogni volta che sentiva toccarsi domandava: « chi è? ». Se gli occorreva qualche cosa (da bere, farsi pulire) chiamava l'infermiere. Si nutriva regolarmente, le funzioni intestinali erano buone; non vi era dispnea, nè tosse; polso: 80-85 al m'.

Verso la metà del mese presentò segni di broncopolmonite, e dopo pochi giorni cessò di vivere.

Reperto necroscopico. — Teca cranica sottilissima, in alcuni punti trasparente, dello spessore di 1-2 mm. la diploe non si riconosce se non nell'osso occipitale. Dura madre fortemente tesa, liscia, lucente, non ispessita. Pia madre trasparente, sottile. Idrocefalo esterno di medio grado.

Estratto l'encefalo, si osserva in corrispondenza dell'angolo ponto-cerebellare sinistro, una grossa tumefazione, della grandezza di un mandarino, a superficie bernoccoluta, con diametro trasversale massimo di mm. 50 e diametro verticale di mm. 60. Tale tumefazione sposta fortemente verso destra e deforma notevolmente il ponte e il bulbo, ricaccia indietro il cervelletto, senza però prendere con le parti circostanti alcuna aderenza. La metà sinistra del ponte, fino al rafe mediano, è schiacciata al punto da scomparire quasi completamente. Della metà sinistra del bulbo sono schiacciati specialmente l'oliva e il corpo restiforme: in grado molto minore, invece, la piramide.

Il V di sinistra è notevolmente allungato e schiacciato, ma non assottigliato, e passa a guisa di un nastro sulla faccia superiore del tumore. Il III di sinistra, per effetto dello spostamento indietro del peduncolo cerebrale corrispondente, è anch'esso allungato. Del VI, VII e VIII di sinistra non esiste più traccia.

All'esterno di questa tumefazione, fra il margine anteriore dell'emisfero sinistro, la faccia inferiore del lobo occipito-temporale omolaterale e la tumefazione medesima, esiste una cavità cistica che facilmente si rompe.

Il *tuber cinereum* è ridotto a una sottilissima parete tesa da abbondante liquor.

La tumefazione suddescritta è fortemente aderente, nella sua porzione laterale, alla rocca, e precisamente al *porus acusticus internus*, che è usurato e slargato. Notevolmente svasata appare anche la sella turcica, il dorso della quale è ridotto ad un semplice margine, posto fra le due clinoidi posteriori. Il *clivus* presenta due avvallamenti, uno a sinistra, corrispondente alla tumefazione, l'altro a destra, più piccolo, corrispondente al ponte deformato e spostato. Una salienza disposta in senso longitudinale, a 3-4 mm. dalla linea mediana verso destra, divide questi due avvallamenti (fig. 2ª).

Tutte le ossa della base del cranio sono fragilissime ridotte ad una sottilissima parete che si lascia rompere facilmente con le pinze.

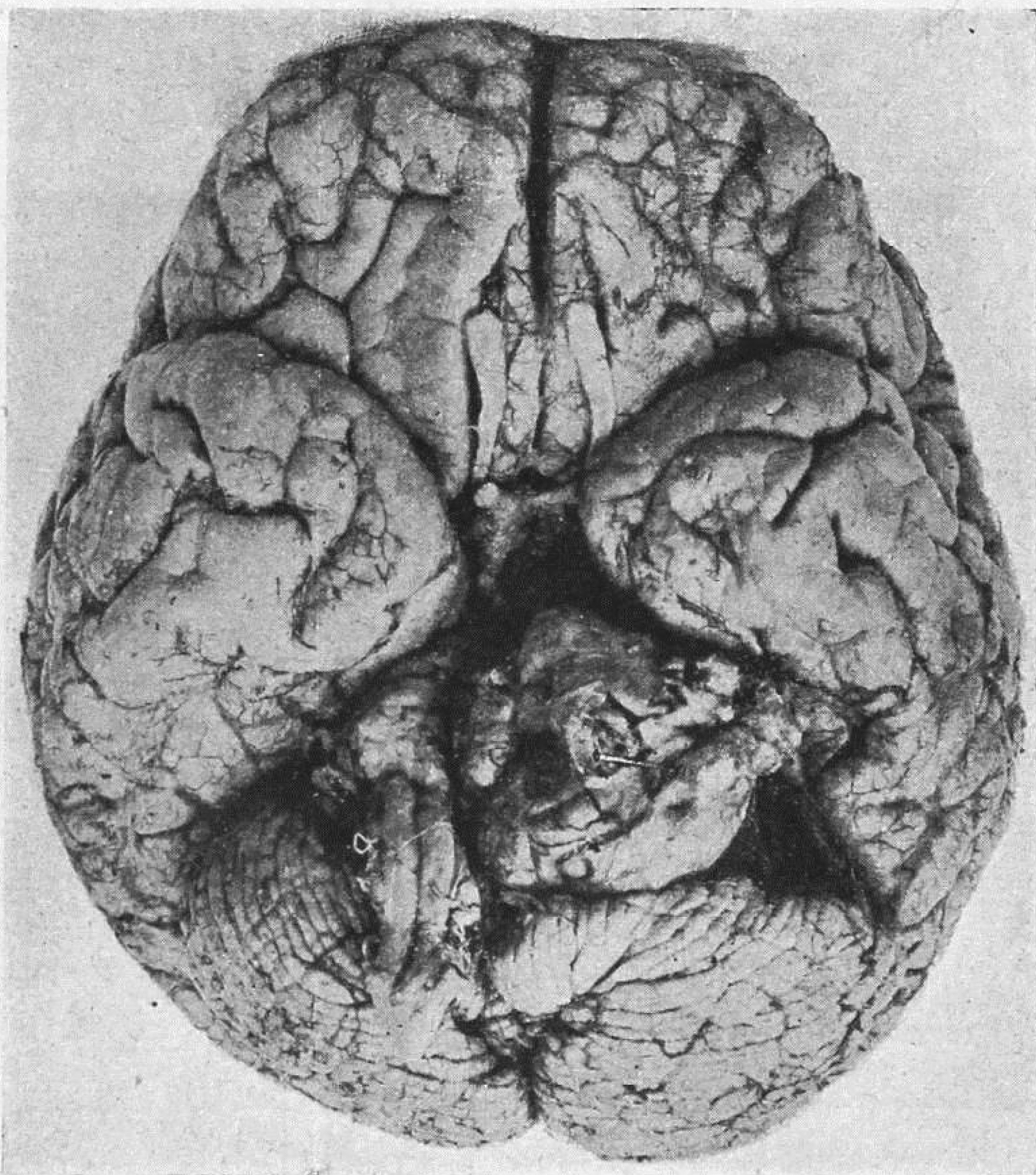


FIG. 2ª — Tumore dell'acustico sinistro. (Osservazione II).

Il midollo spinale, macroscopicamente, sia esternamente che nei tagli trasversali, nulla presenta di abnorme.

Pericardio a pareti liscie, contenente scarsissimo liquido.

Cuore di grandezza normale, con valvole sufficienti. Nulla a carico del miocardio.

Numerose glandole peribronchiali, in parte calcificate.

Pleura sinistra, liscia, non aderente. Bronchite diffusa del polmone sinistro. Forti aderenze della parete inferiore della pleura destra. Bronchite fetida e gangrena polmonare del lobo inferiore destro.

Fegato e milza congesti.

Capsula renale facilmente decorticabile.

Praticando dei tagli frontali attraverso gli emisferi cerebrali si vede che i ventricoli laterali e il III ventricolo sono fortemente dilatati, il setto lucido, teso ed assottigliato. La sostanza midollare, e in minor grado anche la sostanza corticale degli emisferi cerebrali, sopratutto quelle delle circonvoluzioni frontali e centrali, appare ridotta di volume. La superficie interna dei ventricoli laterali è liscia. Nulla si nota a carico delle formazioni grigie centrali.

Sezionati i peduncoli cerebrali ed asportato il cervelletto, si scorge che il peduncolo cerebellare superiore sinistro è fortemente schiacciato dal tumore. Del IV, a sinistra non esiste più traccia. Si vede, inoltre, che la faccia posteriore del neoplasma è in rapporto immediato con la faccia corrispondente dell'emisfero cerebellare.

Praticando un taglio verticale attraverso il tumore e gli emisferi cerebellari, in modo che esso attraversi anche il ponte nella sua parte di mezzo, si osserva che la superficie di sezione del neoplasma è cosparsa di numerosi focolai emorragici; in alcuni punti ha un aspetto quasi lardaceo, in altri cretaceo: la consistenza è durissima.

La superficie di sezione del ponte, nella sua metà sinistra, appare schiacciata e deformata: bene conservate e riconoscibili, però, sono le varie formazioni (fascetti piramidali, *fibrae transversae*) per quanto i fascetti piramidali appaiano ridotti di volume.

Il peduncolo cerebellare medio sinistro è notevolmente allungato e schiacciato in modo da sembrare una specie di grosso nastro, con decorso curvilineo,



FIG. 3ª — Taglio frontale attraverso il tumore e gli emisferi cerebellari, passante per la parte di mezzo del ponte (Osservazione II).

nella cui concavità si innicchia esattamente il tumore, che si lascia però distaccare con tutta facilità dalle parti circostanti (fig. 3ª).

Il IV ventricolo è ridotto ad una sottile fessura anch'essa curvilinea; l'acquedotto di Silvio, per quanto schiacciato, non è obliterato.

L'esame istologico del tumore dimostrò che si trattava di un fibroma.

Diagnosi anatomica. — Tumore dell'acustico sinistro. Gangrena polmonare destra. Cranio-tabe (rachitica).

Riassumendo, si tratta di un paziente di anni 26, il quale nell'ottobre 1917 cominciò ad accusare dolor di capo accessuale, diminuzione bilaterale della vista e qualche rara volta, nell'acme della cefalea, vomito. L'ambliopia andò progressivamente aumentando fino a trasformarsi in amaurosi completa. Nell'ottobre 1918 comparvero nuovi sintomi, cioè paracusie ed ipoacusia bilaterali specialmente a sinistra, vertigini, difficoltà del cammino e, per ultimo, debolezza degli arti di destra.

Obbiettivamente fu constatato: a sinistra, lesione del II, III, IV, V, VI, VII e VIII nervo cranico, astenia degli arti, areflexia corneae; a destra, lesione del II, III, VIII e XII nervo cranico, aumento dei riflessi rotuleo, degli adduttori, del radiale e dei cutanei. Inoltre: exophtalmus bilateralis (prevalente a

sinistra), modica ipertonia dei varî segmenti degli arti superiori e delle coscie, deambulazione a tipo cerebellare (asinergia), clono del piede, segno di Babinski e di Oppenheim bilaterali, abolizione dei riflessi iridei, ipogeusia bilaterale, aumento della pressione del Liquor. Psichicamente: facile esauribilità attentiva, in genere apatia, di tanto in tanto interrotta da brevi periodi di irritabilità.

Anche in questo caso, come nel precedente, la presenza dei segni di ipertensione (cefalea, papilla da stasi, vomito, vertigini, torpore psichico, aumento della pressione del Liquor) e la progressività dei sintomi permettevano di diagnosticare, con relativa sicurezza, un tumor cerebri.

I fenomeni a focolaio poi, quanto mai caratteristici (segni di lesione a carico del V, VII e VIII nervo cranico di sinistra, paralisi dello sguardo, astenia degli arti di sinistra, aumento di alcuni riflessi a destra, asinergia) autorizzavano ad ammettere, con grande probabilità, l'esistenza di un neoplasma nell'angolo ponto-cerebellare sinistro.

Non si opponevano a questa ipotesi i segni di lesione del III bilateralmente (a sinistra in grado maggiore che a destra), dell'VIII e del XII nervo cranico di destra, poichè è noto che quando il neoplasma tende ad accrescersi, oltre che lateralmente, anche anteriormente, può comprimere l'oculimotorius non solo, ma spostando fortemente il ponte e il bulbo verso il lato opposto, schiacciare anche l'VIII e il XII controlaterali: quanto appunto si verificava nel mio caso.

Formulata, così, la diagnosi di tumor anguli, era quanto mai necessario, in vista di un probabile intervento chirurgico, discriminare se trattavasi di un neoplasma primitivo o secondario dell'angolo (con origine, cioè, dal ponte, dal bulbo, dal cervelletto). Mentre i tumori della prima specie, difatti, possono essere facilmente estirpati, perchè comprimono la sostanza nervosa vicina senza coinvolgerla nè distruggerla, quelli della seconda specie facendo invece corpo con questa, sono praticamente inestirpabili almeno nella loro interezza.

L'ipotesi di un neoplasma dell'angolo ad origine bulbare o pontina era facile ad eliminarsi. I sintomi, difatti, cui i tumori bulbari danno luogo, dipendono specialmente dalla lesione degli ultimi nervi cranici, cui si aggiungono paresi mono- o bilaterali degli arti, sindromi alterne caratteristiche (di Avellis, Goukowski-Giannuli), turbe dell'azione cardiaca e della respirazione: questi criteri facevano del tutto difetto nel mio caso. D'altra parte nei tumori pontini i fenomeni motori e sensitivi (emiparesi, emipoestesia) sogliono essere assai spiccati e per lo più bilaterali, i segni dell'ipertensione cranica (specialmente la stasi papillare) tardivi e poco pronunziati, il decorso assai rapido. Nel mio caso, al contrario, l'ambliopia era stata precocissima, la papilla da stasi gravissima, non esistevano nè emipoestesie, nè vere e proprie emi- o tetraparesi, il decorso era stato lentissimo.

Più difficile era, invece, risolvere il quesito se il neoplasma dell'angolo fosse primitivo, oppure secondario a un tumore cerebellare. È noto che ad evoluzione completa i neoplasmi dell'una e dell'altra specie possono presentare una sintomatologia del tutto identica: l'unico elemento di differenziazione in questi casi sta, secondo il parere concorde degli autori, nel modo di succedersi dei sintomi (ordine cronologico). Quando, cioè, i fenomeni di localizzazione a carico dei nervi cranici insorgono precocemente si tratta il più spesso di un tumore dell'angolo; quando invece i sintomi iniziali sono costituiti dai segni generali e dai fenomeni cerebellari si tratta per lo più di un tumore cerebellare. Ora, nel mio caso, per la sede cerebellare del tumore deponevano, oltre i sintomi cerebellari, sopratutto il fatto che i primi fenomeni a manifestarsi nella evoluzione sintomatica erano stati i generali, e che i locali (dell'angolo) erano comparsi molto tardivamente, cioè a dire un anno dopo. E fu esclusivamente in base a questo criterio (del decorso) che venne formulata la diagnosi di tumor cerebelli, estrinsecatosi secondariamente nell'angolo ponto-cerebellare sinistro.

L'autopsia dimostrò, invece, che si trattava di un neoplasma primitivo dell'angolo, e precisamente di un tumore dell'acustico.

Come conciliare, ora, questo reperto col fatto in apparenza paradossale, e cioè che un tumore il quale ha preso origine nel condotto uditivo interno, dal connettivo che circonda l'estremità periferica dell'VIII e più precisamente dal

ramus vestibularis (come Henschen per il primo ha dimostrato) abbia potuto per un anno intero non provocare che sintomi generali risparmiando completamente la funzionalità del nervo? La risposta è facile, quando si pensi che talvolta i disturbi a carico dell'VIII possono passare, anche per lungo tempo, completamente inavvertiti allo stesso paziente, sopratutto nei casi in cui non siano accompagnati da paracusie, dolori o scoli dell'orecchio. A conferma di ciò basti ricordare che non è affatto rara l'eventualità che il malato si rechi dal medico in un periodo avanzato della malattia, e per ben altri disturbi che quelli dell'udito, i quali però vengono agevolmente messi in evidenza con l'esame obbiettivo.

Nè vale sollevare l'eccezione che il prolungamento della massa neoplastica, riscontrato all'autopsia del mio caso dentro il condotto uditivo interno, possa anche essere niente altro che una dipendenza dello stesso tumore, penetratovi per effetto della compressione esercitata dal suo accrescimento: da ciò la tardività dei disturbi a carico dell'VIII. È noto, invece, dalle ricerche di Henschen, che lo zaffo del condotto uditivo interno è sempre primitivo: se fosse secondario dovrebbe trovarsi esclusivamente, o quasi, nei tumori di maggiori dimensioni anzichè nei piccoli, mentre è pròprio in questi ultimi che si riscontra costantemente. Inoltre, data la consistenza del tumore, male si riuscirebbe a spiegare come la semplice compressione sia stata bastevole a respingerlo attraverso il foro acustico interno così ristretto.

Per siffatte considerazioni si ha tutto il diritto di ritenere che il neoplasma, pur essendosi originato dall'VIII nervo cranico, dentro il condotto uditivo interno, abbia potuto annunciarsi coi fenomeni generali, anzichè coi locali, per il fatto che questi ultimi, essendo miti, non hanno forse sufficientemente richiamata l'attenzione dell'infermo.

Questo caso poi ad ogni modo dimostra quanto sia poco sicuro il criterio della cronologia dei sintomi nel differenziare un tumore primitivo da uno secondario dell'angolo. Una volta difatti (osservazione I) esso ci permise di formulare una diagnosi esatta, un'altra (osservazione II) ci indusse in errore.

Da ciò la conclusione che allo stato attuale delle nostre conoscenze, non è lecito formulare altra diagnosi che quella di tumore dell'angolo pontocerebellare.

Dobbiamo, quindi, purtroppo, riconoscere che i tentativi dello Ziehen, Oppenheim, Grainger-Stewart, Holmes Gordon, Souques, Alquier, Klarfeld, e Schwartz, intesi a discriminare i neoplasmi primitivi da quelli secondarî dell'angolo, sono riusciti pressochè vani e che il criterio della evoluzione sintomatica, cui tutti gli Autori concordemente assegnavano finora un grande valore, non ne ha invece che uno molto scarso, capace perfino di trarre in inganno.

Perciò, una volta diagnosticato un tumor anguli, è sempre opportuno consigliare l'intervento chirurgico anche quando tutto deponga per un neoplasma secondario dell'angolo, potendo accadere, come nel paziente dell'Oss. II, che si tratti invece di un neoplasma primitivo, e quindi estirpabile nella sua interezza.

Desidero, per ultimo, richiamare brevemente l'attenzione su di un fatto la cui importanza medico-legale non è chi non veda, sullo stretto rapporto, cioè, che esiste fra trauma e tumore nel paziente che forma oggetto della Osservazione II. È nota da tempo l'influenza che sulla genesi dei neoplasmi endocranici, quelli dell'angolo compresi, possono esercitare i traumi. In due casi di tumor anguli, su dodici riportati da Jumentié, vi erano stati in precedenza traumi bene evidenti: in uno aveva preceduto un traumatismo violento al naso, con perdita di coscienza; nell'altro un traumatismo cranico ancora più grave (accidente automobilistico). In altri casi erano state constatate lesioni dell'orecchio medio prima ancora che insorgessero i sintomi proprii del tumore.

Nel mio caso (Oss. I) trattavasi di un soldato il quale aveva goduto sempre buona salute, e che mai aveva sofferto di malattie auricolari: trovandosi in trincea era stato improvvisamente travolto dallo scoppio di una granata, riportando ferite in varie parti del corpo, il capo compreso. Circa tre settimane dopo aveva cominciato ad avvertire disturbi a carico del cocleare di destra, quindi cefalea, seguita a breve distanza dagli altri sintomi dovuti al tumor cerebri.

Che il rapporto fra trauma e tumore non sia semplicemente fortuito, lo dimostrano le numerose osservazioni cliniche esistenti nella letteratura, e per

neoplasmi posti in qualsiasi sede dell'encefalo. Nel mio caso, poi, l'accertamento di questo rapporto acquista un'importanza non soltanto teorica ma sopratutto pratica quando si pensi che il traumatismo aveva colpito un soldato in trincea, e per causa di servizio, e che i primi sintomi del tumore si erano iniziati poco tempo dopo il trauma: a rigore, quindi, la malattia deve essere considerata come un vero e proprio infortunio bellico.

BIBLIOGRAFIA.

Per la letteratura sull'argomento, fino al 1913, cfr.:

FUMAROLA. *Das Syndrom der Kleinhirnbrückenwinkelgeschw.* Arch. f. Psychiatr., 1915.

Fino al 1917, cfr.:

MINGAZZINI. *Ascessi e tumori dell'encefalo. Osservazioni cliniche e anatomo-patologiche.* Rivista di patologia nervosa e mentale, anno XXIV, fasc. 3-4, 5-8, anno 1919.

La letteratura dal 1917 in poi abbraccia i seguenti lavori:

KÜTTNER. *Erfolgreiche Operation einer Kleinhirnbrückenwinkelgeschwulst im Felde, etc.* D. med. Wochenschr., 43, 513, 1917. (Zeit. f. die ges. Neur. u. Psych., Ref., 1918, S. 543).

CHIAPPARI. *Cerebellopontile Angle Tumors.* Rev. de la Assoc. Med. Arg., dec. 1917. (The Journal of Nerv. Disease, 1918, p. 83).

MUSKENS. *Der ponto-cerebelläre oder Acusticustumor.* Psych. en Neurol. Bladen 21, 151, 1917. (Zeit. f. Ges. Neur. Ref. 1918, S. 310).

ANTONI. *Fall av ponsvinkeltumör, med. framgang opererad.* Hygiea, 79, 218, 1917.

BOUMAN. *Ein Fall von Kleinhirnbrüchenwinkelgeschwulst.* Ned. Tijdschr. V. Geneesk 61 (1), 1524, 1917. (Zeit. F. die Ges. Neur. u. Psych. Referate, 1918, S. 310).

MARTEL et CHATELIN. *Traitement chirurgical des Tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux.* Revue Neurologique, 2° semestre, 1917, pag. 247 e pag. 338.

LEFORT. *Éclat d'Obus intracérébral au voisinage de l'angle Ponto-cérébelleux,* etc., etc. Bulletins de la Société de Chirurgie de Paris, t. CXIV, n. 15, p. 815, 1er mai 1918. (Revue Neur., 1918, p. 206).

DEMOLE. *Five Tumours of the Pontine and Cerebellar Regions.* (Rev. Méd. Suisse Romande, 1918, XXXVIII, p. 446), (The Journal of Nerv. a. Ment. Disease, 1919, p. 79).

STENVERS H. W. *Über die klinische Bedentung der Röntgendiagnostik bei Tumoren des Brückenwinkels.* Psych. en Neurol. Bladen Feestbundel, 1918, S. 621 (Zeit f. die Ges. Neur. u. Psych. Referate, 1919, S. 466).

LHERMITTE et CORNIL. *Néoplasie ponto-cérébelleuse à évolution très lente (30 ans). Heureux effets de la Trépanation décompressive.* Soc. de Neur., séance du 5 février 1920. (Rev. Neur., n. 2, p. 189).

III.

CLINICA DELLE MALATTIE NERVOSE E MENTALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI SASSARI

Direttore prof. O. ROSSI

Sulla sistematizzazione fascicolare dei tronchi nervosi periferici

per il dott. GIUSEPPE CARLO RIQUIER, aiuto e libero docente.

Anatomici e Fisiologi del secolo scorso con fini e pazienti indagini stabilirono, in modo abbastanza preciso, la disposizione delle radici spinali nell'interno dei plessi e dei tronchi nervosi periferici fornendo di una base morfologica il concetto della origine segmentale dei nervi postplessuali. Krause (1865), Herringham (1886), Eisler (1892), fra gli altri, hanno legato i loro nomi al capolavoro di dissezione macroscopica delle radici nervose sino agli organi periferici attraverso e malgrado i plessi; Féré (1879) al lavoro inverso cioè all'isolamento delle branche nervose dalla periferia fin sopra i plessi.

Dall'insieme di questi studî avrebbe dovuto nascere il problema di vedere se le fibre di senso e di moto occupassero nel nervo una situazione distinta e determinata o se vi fossero commiste in guisa che, ad una data altezza del loro decorso, i vari fasci si equivalessero funzionalmente. Invece, a quanto mi risulta, nessuno si è occupato direttamente della questione. Solo qualche Autore, nel corso delle sue ricerche di topografia radicolare, ha fatto incidentalmente rilievi interessanti al riguardo. Il Féré, già ricordato, indicò ad esempio nell'uomo la posizione che le fibre dello sciatico popliteo esterno occupavano nel IV nervo lombare, nel lombosacrale, nel I nervo sacrale ed anche *nel tronco dello sciatico sino alla parte superiore della coscia.* E il Russel (1892), studiando le distribuzioni motrici del plesso brachiale nel cane e di quello lombosacrale nel macaco, col metodo delle degenerazioni provocate mediante recisione delle radici anteriori, trovò che *la degenerazione si manifestava nei nervi non disseminata, ma limitata in fasci distinti di fibre nervose, le quali nella sezione trasversa del nervo occupavano una posizione determinata.*

Questi contributi, isolati, limitati, ma importanti, rimasero nell'oblio forse perchè, non costituendo argomento di lavori speciali, si trovano riferiti incidentalmente insieme ad osservazioni di indole diversa.

Ciò non di meno la esistenza di una topografia fascicolare periferica dal punto di vista clinico era supposta tanto è vero che anche prima d'oggi le sindromi parziali consecutive a lesioni dei tronchi nervosi, propriamente detti, cioè situate al di sopra delle loro diramazioni, venivano da molti Clinici spiegate con alterazioni del nervo limitate in estensione, ciò che implicitamente equivaleva ad ammettere una sistematizzazione, almeno funzionale, nella fascicolatura nervosa. Nè poteva essere altrimenti poichè la dimostrazione della possibilità di isolare colla dissezione le radici dalla loro origine fino alla periferia bastava a far escludere un intreccio disordinato di fibre motrici e sensitive nella compagine del nervo.

Per la ragione sopra accennata i risultati ai quali erano pervenuti il Féré ed il Russel non esercitarono sui concetti e sulle ricerche ulteriori relativi alla topografia fascicolare l'influenza che logicamente avrebbero potuto avere.

Così il tentativo di riconoscere e delimitare colla dissezione la disposizione dei fasci nei tronchi nervosi risulta attuato nel 1902 dal Viannay, un decennio dopo le ricerche del Russel, indipendentemente da queste ed unicamente germogliato dal desiderio di trovare una spiegazione anatomica alle peculiarità semeiologiche che si notano nelle paralisi di alcuni nervi.

Questo Autore rilevò nell'uomo *che le fibre nervose (motrici o sensitive) avevano una manifesta tendenza a raggrupparsi negli stessi fasci nervosi.* Le ricerche che vennero dopo dimostrarono che Viannay non aveva raggiunto risultati pratici notevoli; in ogni modo a lui spetta il merito di avere intrapreso una serie di indagini che costituiscono — se non vado errato — il primo lavoro organico sulla topografia fascicolare interna dei nervi periferici e di avere aperta la via a nuovi studî; certamente la conoscenza dei reperti del Féré e del Russel avrebbe determinato una più logica impostazione del suo lavoro e l'adozione di una tecnica più facile e certamente più esatta.

Nel 1905 Franceschi, per controllare i risultati del Viannay, studiò nei nervi del cane la degenerazione consecutiva all'asportazione dei gangli spinali o al taglio delle radici. Franceschi, che pure ignorava i reperti del Russel ottenuti con metodo simile al suo e sullo stesso animale, negò la esistenza di qualsiasi sistematizzazione fascicolare poichè in ogni fascio nervoso le fibre motrici e sensitive gli risultarono distribuite in modo uniforme e promiscuo.

Ai lavori di Viannay e di Franceschi fanno seguito i contributi clinico-sperimentali del Bossi (1908) e del Bossi e Medea (1911). Il primo di questi Autori trovò che *la eccitazione meccanica del tronco nervoso permette di constatare che le fibre che vanno ad un dato muscolo sono raggruppate in cordoni speciali i quali perciò possono essere isolati e trapiantati o esclusi dalla funzione;* in collaborazione con il Medea praticò poi con successo resezioni parziali di nervi motori dell'atetosi.

Contemporaneamente lo Stoffel (1910), con un corredo più numeroso di indagini perseguite mediante la stimolazione elettrica diretta, descrisse vere e proprie localizzazioni funzionali nella maggior parte dei nervi degli arti. Le localizzazioni sarebbero in rapporto ad una disposizione dei fasci tanto determinata e costante da rendere questi ultimi facilmente riconoscibili sulla superficie della sezione trasversale del tronco nervoso.

Lo Stoffel ha fatto uno studio particolare sulla costituzione, a diversi livelli, della sezione trasversale di alcuni nervi ed ha potuto raccogliere elementi tali da credersi autorizzato a costruire uno schema per ciascun nervo. In pratica il disegno della superficie di sezione del nervo dovrebbe servire di guida a riconoscere la posizione dei diversi fasci nel moncone centrale quando si debba suturare un nervo reciso, poichè, secondo questo Autore, se i fasci del moncone periferico possono essere facilmente identificati colla eccitazione elettrica diretta quelli del moncone centrale non lo possono se non per mezzo di cognizioni anatomiche.

A me sembra che lo Stoffel nelle sue belle ricerche che avevano sopratutto intendimenti pratici non abbia tenuto sufficiente conto che il riconoscimento della posizione dei fasci nervosi in sezione trasversa in pratica trova un ostacolo non indifferente nelle diversità di costituzione fascicolare che si osservano non solo da individuo ad individuo, ma nello stesso individuo e nello stesso nervo.

Dopo questi lavori l'argomento rimase per qualche tempo come abbandonato; la guerra lo riportò sul tappeto e a molti apparve come un problema affatto nuovo forse perchè le condizioni del momento non permisero l'analisi completa e la valutazione esatta dei reperti in precedenza ottenuti.

Così il Marie, durante le operazioni sui nervi lesi per ferita d'arma da fuoco, trovò che la elettrizzazione diretta permetteva di riconoscere sulla periferia del tronco nervoso la esistenza di zone differenziate, l'eccitazione delle quali metteva in gioco muscoli o gruppi di muscoli che corrispondevano esattamente a queste zone.

Dati interessanti sulle localizzazioni tronculari mediante la stimolazione elettrica o meccanica raccolsero poi Sicard e Dambrin, Mauclaire, Léri, Putti, Sala e Verga, Pietri e Riquier, Perrone e Tanfani, ecc.

Furono inoltre constatate, con una certa frequenza, in seguito a ferite dei

nervi, delle paralisi non totali che alla operazione risultavano sostenute da lesioni parziali dei tronchi nervosi e si potè notare che quando queste lesioni, limitate in estensione, avvenivano ad un livello presso a poco uguale si avevano delle sindromi abbastanza costanti, ma costituite ciascuna da sintomi determinati. Tali sindromi — che dalla grande maggioranza dei neurologi furono ritenute esponente clinico di una topografia interna fascicolare — hanno preso il nome di *paralisi da dissociazione fascicolare.*

Le accennate osservazioni di guerra hanno contribuito a consolidare il dato di fatto fondamentale già noto del *raggruppamento topografico nel tronco nervoso dei fasci che servono una stessa funzione* e hanno dato la spinta a nuove ricerche sulla struttura dei nervi.

Langley e Hashimoto, ad esempio, col sussidio di numerose indagini, hanno visto che i fasci cambiano di posizione nel corso del nervo e che in questo, prima che se ne stacchi una branca periferica, si forma un vero plesso interno; però si sono persuasi che i tratti di nervo compresi fra i punti di origine di due branche successive — nei quali i fasci presentano poche connessioni reciproche — si prestano bene per un'accurata definizione topografica.

Mingazzini e Fumarola, per integrare i risultati di alcune loro osservazioni cliniche sulle sindromi dissociate di feriti di guerra, hanno tagliato parzialmente nei cani i tronchi nervosi ora su un lato ora su un altro ed hanno poi studiate col Marchi le degenerazioni nelle porzioni prossimali e distali (rispetto alla ferita) del nervo leso. Circa la posizione delle fibre degenerate l'esame istologico avrebbe concesso di rilevare: che i fascetti costituenti lo sciatico, il tibiale, il peroneo, il mediano e il cubitale conservano sempre la stessa localizzazione qualunque sia la parte del nervo distale o prossimale che si esamina; che anche quando il numero dei fasci di un determinato tronco nervoso va progressivamente aumentando (nelle parti distali) la loro topografia rimane fondamentalmente la medesima; che le fibre costitutive dei singoli fasci hanno come questi una topografia costante nell'interno del fascio stesso, cioè che se una parte di queste fibre ad esempio occupa in un segmento prossimale del nervo il lato posteriore del fascetto, questo stesso posto occupa anche in un segmento distale.

Dustin ha studiato nell'uomo la disposizione del perineurio nei tre principali nervi dell'arto superiore ed ha notato che la disposizione fascicolare ad una data altezza varia notevolmente da nervo a nervo e da individuo a individuo; che due sezioni trasversali di uno stesso nervo, anche se praticate a pochi millimetri di distanza l'una dall'altra, non presentano mai la stessa disposizione fascicolare perchè i fasci si dividono e si anastomizzano fra loro continuamente in modo da formare un vasto plesso a maglie allungate.

Secondo questo Autore i fasci avrebbero tendenza a fondersi in quei punti dove dal nervo non emanano rami collaterali, a moltiplicarsi e a separarsi invece in vicinanza all'emergenza delle branche collaterali e terminali, ciò che porterebbe a stabilire che la disposizione del perineurio varia colla regione che si considera. Così mentre ad un livello dato i fasci sono relativamente numerosi possono più in basso convergere e fondersi anche in un solo grosso tronco.

Dopo queste constatazioni Dustin trova impossibile concepire una sistematizzazione funzionale del nervo avente per base anatomica i fasci e sottoscrivere

ai dati precisi di Stoffel o alle conclusioni di Marie sulla esistenza di fasci distinti, costanti e nettamente specializzati nei tronchi nervosi.

A mio avviso lo studioso belga è andato troppo oltre nel formulare le sue conclusioni; in realtà i suoi risultati derivati unicamente dall'esame istologico di sezioni trasversali di nervo, non possono costituire un sodo elemento di critica alla teoria della topografia fascicolare interna. Infatti il variare numerico dei fasci nel decorso del nervo — conseguenza logica delle anastomosi interfascicolari da tempo note e tenute in conto dallo stesso Stoffel — non è un buon argomento per escludere la loro sistematizzazione poichè attualmente l'anatomia non può in alcun modo essere posta a base della loro interpretazione funzionale. Chiarirò questo mio concetto esponendo i risultati di numerose ricerche intraprese appunto per verificare alcuni dei reperti resi noti dal Dustin.

Ho limitato il mio studio al nervo cubitale umano e di esso ho preso in esame sistematicamente, per una estensione fino a 6 centimetri, la porzione che sta sopra la doccia epitrocleo-olecranica. Nell'intento di studiare con la maggiore esattezza possibile sempre lo stesso tratto di nervo ho proceduto con le seguenti cautele: il cadavere era messo in posizione supina con gli arti superiori estesi avvicinati al tronco, le palme delle mani rivolte in avanti; l'avambraccio veniva poi flesso ad angolo retto. Tenendo fisso questo atteggiamento aggredivo il nervo nella doccia e lo tagliavo trasversalmente secondo la linea che passa sul margine superiore dell'epitroclea. Questa tecnica permettendo, nei limiti del possibile, di prelevare sempre lo stesso tratto di nervo concede di fare dei confronti su sezioni omologhe in uno stesso e in individui diversi.

I pezzi di tronco nervoso, distesi con le maggiori cautele sopra striscie di cartoncino per evitare ogni torsione, passavano direttamente in una soluzione di bicromato potassico al 3 % contenente poche goccie di acido osmico (1 %) per un soggiorno variabile da 24 a 96 ore secondo il loro volume. Dopo lavaggio abbondante in acqua corrente: inclusione in celloidina o in paraffina e sezioni seriate di 400 micromillimetri.

Con questo procedimento i fasci nervosi assumono una tinta leggermente oscura che è più che sufficiente a farli risaltare in modo netto sulla trama connettiva del nervo.

Ho esaminato nervi cubitali di feti, di bambini, di adulti e di vecchi; la mia attenzione è stata portata sul numero e sulla distribuzione dei fasci. Il primo rilievo di indole generale, che ho potuto fare, a conferma del resto di quanto Dustin ha descritto, è che *i fasci nella compagine del nervo cambiano frequentemente di numero* e mentre ad un dato livello sono relativamente numerosi possono ad un livello più basso convergere e magari fondersi in un unico grosso fascio (zona nodale dell'Autore belga). Questo dato concorre a far ritenere errata l'opinione, sostenuta ancora da qualche studioso, secondo la quale i fasci aumenterebbero di numero, diminuendo di volume, mano a mano che dall'origine del nervo ci si avvicina alla periferia.

Un altro fatto di indole generale risulterebbe dimostrato dalle mie osservazioni e precisamente che *i fasci pur cambiando di numero non mutano fondamentalmente di posizione nell'interno del cilindro nervoso.*

Nell'unita tavola ho cercato di documentare graficamente questa mia constatazione.

Mi ha servito di modello un tratto di poco più di 6 cm. di nervo cubitale di uomo adulto sul quale avevo praticato in serie sezioni trasversali di 400 micromillimetri di spessore. Col sussidio dell'oculare a prisma di Leitz, 2 Huygens, e dell'obbiettivo O Koristka ho disegnati i contorni delle immagini di 150 sezioni. Siccome poi mi sono persuaso che per ogni gruppo di 5 sezioni — cioè per tratti di 2 millimetri — la disposizione dei fasci varia di poco, ho ritenuto sufficiente riprodurre in progressione soltanto una sezione ogni cinque; naturalmente coll'esame microscopico di tutte le sezioni ho cercato di integrare fedelmente il progressivo destino di ogni singolo fascio. Nella sezione che nella tavola porta il n. 1 ho controdistinti con segni grafici differenti determinati fasci nervosi; questi segni grafici accompagnano nelle sezioni seguenti sempre gli stessi fasci o i gruppi di fasci che da essi si formano. Uno sguardo alla tavola serve, meglio di ogni descrizione, che riuscirebbe prolissa, monotona e forse poco chiara, a far comprendere le successive disposizioni dei fasci nel complesso delle sezioni; ad ogni modo richiamo brevemente i fatti principali che si osservano.

Un piccolo fascio di fibre, situato nella parte alta di ogni sezione, si mantiene sempre individualizzato ed ha orientazione costante nella superficie di sezione del nervo; i fasci (a tratteggio fine, a tratteggio grosso, in nero, in bianco) si dividono e si anastomizzano e si ridividono in varia proporzione dimostrando però una spiccata tendenza a mantenersi sempre nello stesso segmento della superficie di sezione del nervo. *Le anastomosi si stabiliscono fra i fasci di segmenti adiacenti*; non mi è mai accaduto di osservare che un fascio di un dato segmento si disponga trasversalmente alla superficie di sezione del nervo per portarsi ad un segmento affatto opposto.

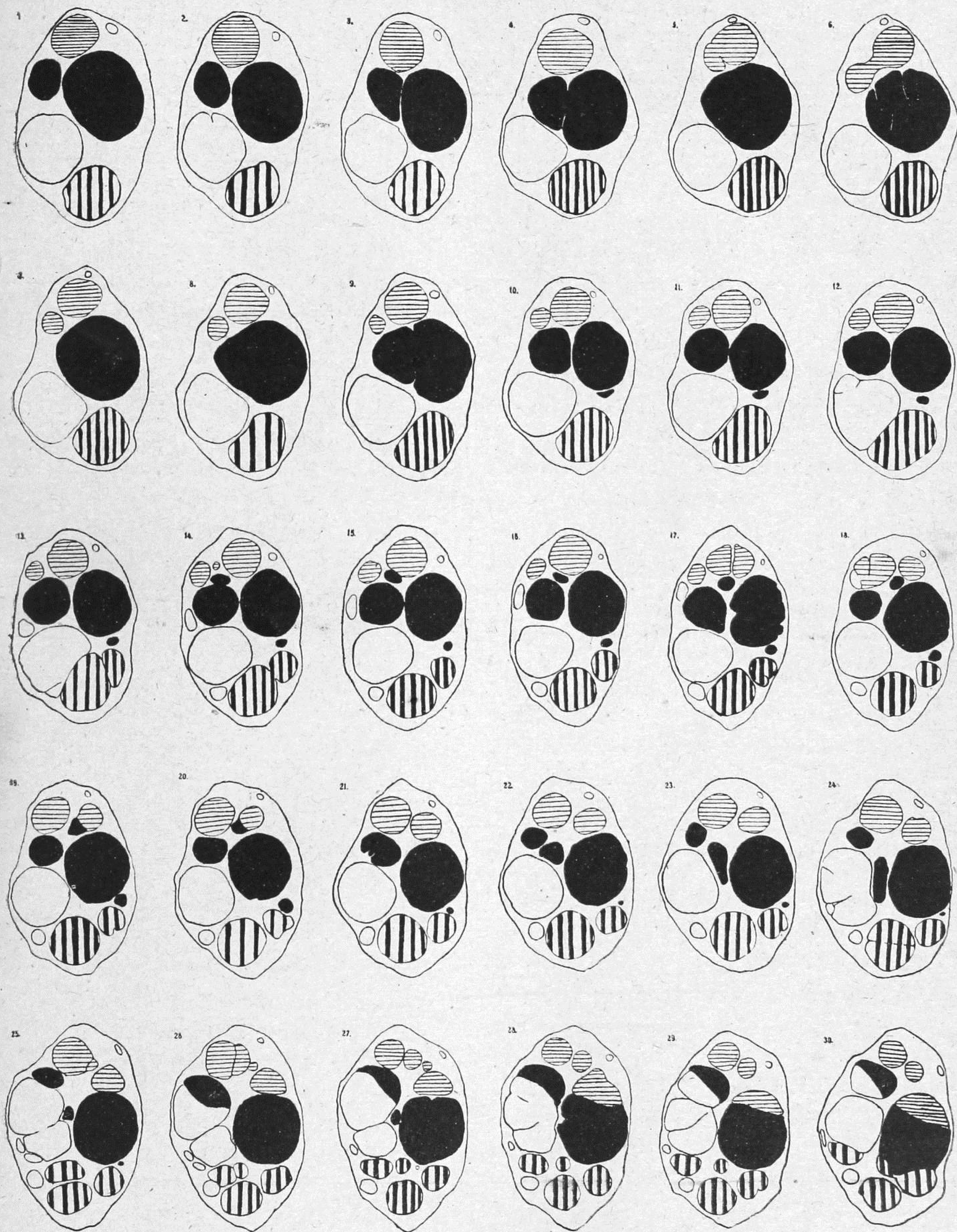
Di quest'ultimo fatto io mi sono persuaso sia studiando la obliquità delle fibre nervose dentro i fasci, sia esaminando sezioni in serie di tratti fino a 2 cm. di nervo tagliato longitudinalmente, cioè secondo il suo asse maggiore. Le sezioni di questo tipo sono le più adatte a studiare le anastomosi interfascicolari e a svelare fin dove arrivi la obliquità dei fasci nervosi.

La fig. 1 riproduce obbiettivamente nei suoi tratti fondamentali una di dette sezioni. All'altezza della linea tratteggiata 1 il nervo risulta costituito da tre fasci: *a, b, c;* ad un livello più basso (linea 2) i fasci sono raddoppiati per divisione; più distalmente (linea 3) il loro numero è di cinque per riunione dei fasci *b'* e *c;* ancora più distalmente (linea 4) sono ridotti a due per la riunione in un sol fascio di *a', b, b', c;* finalmente (linea 5) i fasci si riducono a quattro per la separazione di *b'* e *c*.

La figura riporta del nervo solo una sezione dello spessore di 200 micromillimetri, però l'osservazione accurata di tutte le altre sezioni ha fatto escludere che vi fossero fasci che attraversassero da un lato all'altro il tronco nervoso.

Su sezioni longitudinali meglio che su quelle trasversali ci si persuade che le anastomosi si stabiliscono sempre tra fasci adiacenti e sopratutto ci si convince che in quei punti dove il perineurio si arresta per concedere la riunione di due o più fasci vicini non avviene mai un intreccio disordinato delle diverse fibre nervose, ma soltanto un semplice accollamento.

Dott. G. C. Riquier. - **Sulla sistematizzazione fascicolare dei tronchi nervosi periferici.**



Giova ripetere qui che le mie indagini riguardano il nervo cubitale in un punto del suo decorso nel quale non dà branche periferiche e dove perciò non si incontrano quei plessi fascicolari interni descritti da Langley e Hashimoto nel luogo di emergenza di branche collaterali.

Similmente poi a quanto Dustin ha descritto per i tre principali nervi dell'arto superiore anch'io per il nervo cubitale ho constatato che la fascicolatura è estremamente variabile non solo da individuo a individuo, ma nello stesso

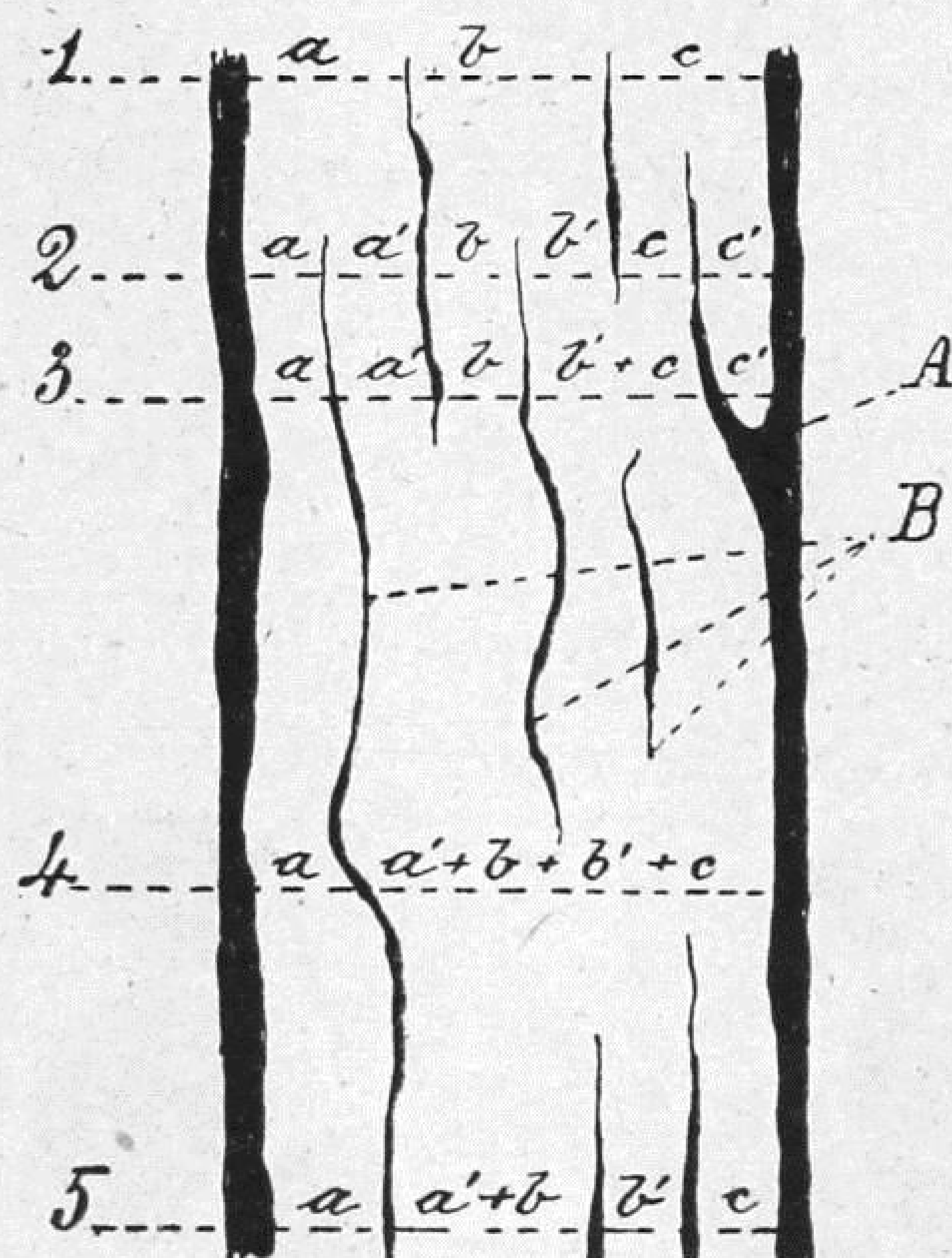


Fig. 1. — Sezione longitudinale di un tratto di 2 cm. di nervo cubitale umano (adulto) appena sopra la doccia epitrocleo-olecranica. *A* = *epineurio*; *B* = *perineurio*. Oculare a prisma di Leitz, 2 Huygens. Obbiettivo 0 Koristka.

individuo. Ed in verità fra i numerosi soggetti studiati non ho mai trovato due nervi cubitali simili per fascicolatura pure avendoli esaminati ad un livello presumibilmente uguale.

Aggiungo in fine di non aver rilevato differenze sostanziali fra la fascicolatura dei feti e quella degli adulti (cfr. figg. 2 e 3).

Da quanto ho sinteticamente esposto mi sembra abbastanza giustificata la mia precedente affermazione che nella compagine del nervo i fasci che vi occupano determinati segmenti possono a dati livelli aumentare o diminuire di numero, diminuendo od aumentando di volume, ma rimangono prevalentemente situati in quegli stessi segmenti.

Nel nervo si devono prendere in considerazione non fasci isolati, ma gruppi di fasci; e poichè i miei rilievi stabiliscono un certo ordine nella loro distribuzione, ciò che equivale ad escluderne la commistione disordinata (sempre s'intende nei tratti intercalari), tornerebbe assai logico ammettere che non singoli fasci, ma aggruppamenti di essi siano funzionalmente distinti.

Ma se l'anatomia può esserci di grande aiuto nello stabilire la situazione che i fasci mantengono dentro il nervo, non può però essere posta a base della loro interpretazione funzionale. Infatti dimostrare anatomicamente, anche ricorrendo al metodo delle ricostruzioni, che singoli fasci o gruppi di essi si

mantengono relativamente distinti per lunghi tragitti non vuol dire determinare il loro significato funzionale poichè ad esempio potrebbero essere costituiti da una commistione di fibre di senso e di moto.

Come il Clinico non può affermare, davanti ai risultati della stimolazione diretta, che nel nervo le vie siano rappresentate da fasci assolutamente distinti, così l'Anatomico non deve, per il variare numerico di essi, ritenersi autorizzato a mettere in dubbio una sistematizzazione funzionale, tanto più che la contrazione isolata di muscoli o di gruppi muscolari differenti in seguito alla eccitazione diretta di punti diversi del perimetro del nervo costituisce un dato di fatto facilmente controllabile e oramai sancito dalle osservazioni di numerosi ricercatori.

Conseguentemente, sulla scorta di soli reperti anatomici, appare prematura l'asserzione che i risultati della eccitazione elettrica localizzata abbiano valore soltanto per un dato nervo e per un dato livello. L'esperienza futura dirà se i reperti per ciascun nervo siano costanti e se la distribuzione delle fibre motrici

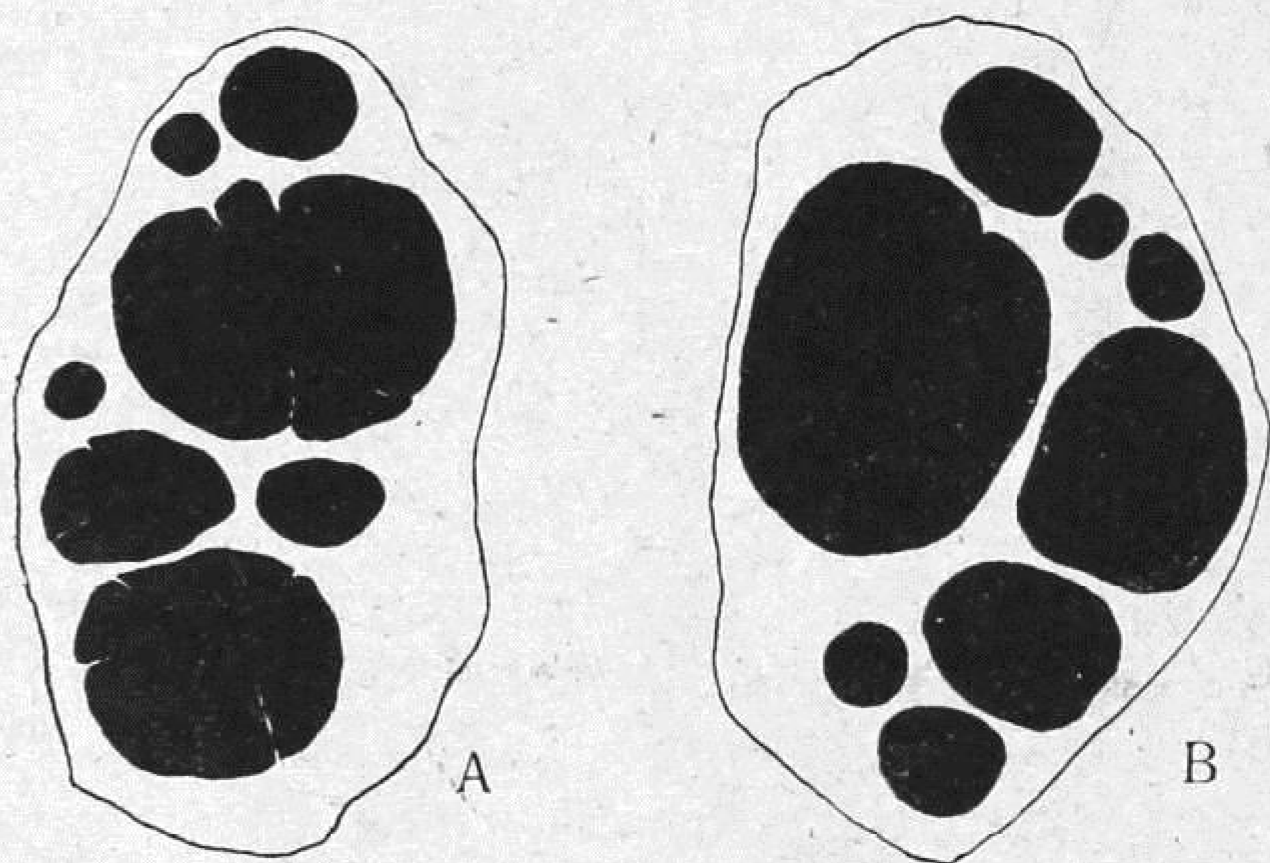


FIG. 2. — Sezioni trasversali condotte ad uno stesso livello sui nervi cubitali destro (*A*) e sinistro (*B*) di un feto umano di circa sette mesi. (Lo stesso ingrandimento della figura precedente).

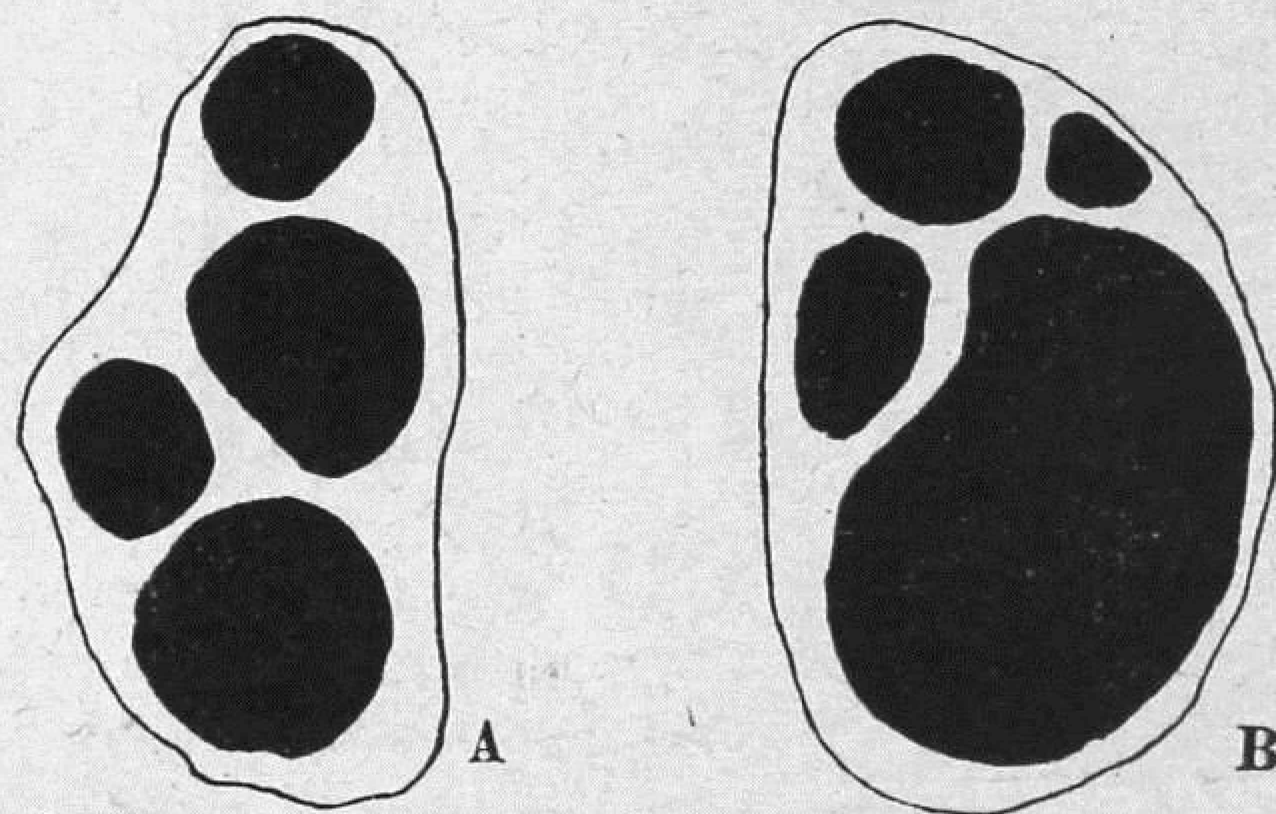


FIG. 3. — Sezioni trasversali condotte ad uno stesso livello sui nervi cubitali destro (*A*) e sinistro (*B*) di uomo adulto. (Figura ridotta).

e sensitive in un nervo dato ubbidisca ad una topografia definita. Sono i rilievi clinico-sperimentali, e non quelli anatomici, che impediscono per ora di parlare di una sistematizzazione fissa per ciascun nervo e che fanno ritenere il concetto della topografia della sua sezione trasversa e la ipotesi che la topografia fascicolare di un tronco nervoso sia per così dire il prolungamento relativo della sua costituzione radicolare (Dejerine, Tinel) bisognevoli di nuove e più vaste ricerche per diventare dominio dell'anatomia.

Il Neurologo ed il Chirurgo per la identificazione dei fasci o dei gruppi di fasci hanno attualmente a disposizione la eccitazione diretta. L'Anatomico non dispone presentemente che di elementi molto incerti; ha però aperto un vasto e interessante campo di indagine; quello di vedere se e fino a qual punto alla sistematizzazione funzionale corrisponda quella anatomica.

In questo intento non potrà giovarsi utilmente che dello studio delle degenerazioni provocate nei nervi col taglio delle radici spinali, come quello che solo può realmente informare della qualità e della posizione delle fibre nervose dentro ai fasci o ai gruppi di fasci.

Il Russel, come dissi in principio di questa nota, inaugurò nel cane questo genere di ricerca pervenendo a risultati molto suggestivi i quali però, dopo i reperti contraddittorî del Franceschi, attendono conferma. Risolta che fosse la questione nel cane bisognerebbe tentare d'impiantarla su materiale più adatto ad essere confrontato col materiale umano: le scimmie antropomorfe ad esempio.

Il tentativo dovrebbe essere fatto poichè il conoscere la distribuzione delle fibre nervose nei nervi misti degli arti costituisce un problema di grande interesse scientifico e di indiscutibile importanza pratica.

Sassari, dicembre 1920.

BIBLIOGRAFIA.

BOSSI. Cfr.: GABAGLIO. Tipografia Fossati, Milano, 1911.
BOSSI e MEDEA. L'Ospedale Maggiore, n. 4, 1911.
ID., ID. Neurologisches Centralblatt, n. 11, 1912.
DEJERINE. La Presse Médicale, n. 20, 31, 40, 1915; 13, 1916.
DUSTIN. Ambulance de l'Océan, tome 2°, fasc. 1°, 1918.
FÉRÉ. Bulletin de la Société anatomique de Paris, 54e année (1879), 4e série, tome IV.
FRANCESCHI. Rivista di Patologia nervosa e mentale, vol. X, fasc. 9°, 1905.
LANGLEY a. HASHIMOTO. The Journal of Physiology, vol. 51°, n. 4-5, 1917.
MARIE. Bulletin de l'Académie de Médecine, 1915.
MARIE, MEIGE et GOSSET. Ibidem, 1915.
MINGAZZINI e FUMAROLA. Il Policlinico, vol. XXVI, M., fasc. 7°, 1919.
RIQUIER. Tipografia Gallizzi, Sassari, 1919.
ID. Bollettino della Società medico-chirurgica di Pavia, anno 32°, fasc. 1-2, 1920.
ID. Tipografia P. Salvini, Stradella, 1920.
RIQUIER e PIETRI. La Chirurgia degli organi di movimento, 1919.
RUSSEL. Proceeding of the R. Society of London, vol. 51, 1892.
STOFFEL. Münchener medizinische Wochenschrift, n. 5, 1910.
ID. Enke, Stuttgart, 1913.
VIANNAY. Legendre e C.ie, Lyon, 1902.

IV.

CLINICA OTO-RINO-LARINGOIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Le condizioni del respiro, del circolo e della fonazione nei canulati e nei laringostomizzati.

Prof. GHERARDO FERRERI, direttore.

La laringostomia costituisce un capitolo della laringologia oramai così esaurientemente studiato da non offrire altra materia di ricerche, tanto nelle indicazioni e nella tecnica, quanto nella anatomia patologica. Se in passato fu più ampiamente svolto e discusso questo argomento riguardo sia alle stenosi croniche di natura flogistica in atto o passate a esiti, sia alle accidentali lesioni violente, le osservazioni di guerra hanno completato il paragrafo delle forme traumatiche. La nostra Clinica ha avuto un abbondantissimo materiale di studio; e ne fanno fede i lavori pubblicati mano mano da noi e dai colleghi che ebbero agio di seguire i numerosi casi clinici in tutte le loro fasi evolutive e attenersi al nostro indirizzo terapeutico. Chi voglia prendere cognizioni particolareggiate di quanto si è visto e si è fatto nel nostro Istituto

legga le pubblicazioni degli Atti della Clinica, tanto più interessanti in quanto che, nella tecnica dell'intervento primitivo e nelle successive manovre di dilatazione graduale, non fummo pedissequi seguaci della scuola francese in un metodo di alta chirurgia delle prime vie respiratorie preconizzato e eseguito per la prima volta in Italia da Ruggi nel 1892-93. Nè meno nella operazione di ripristino del canale laringeo ci attenemmo sempre al procedimento di Gluck, a cui del resto abbiamo apportato tutte le modificazioni che la esperienza ci ha suggerito. In molti casi si preferisce eseguire la plastica a gran lembo sternale ribattuto su la doccia laringea dopo averlo fatto passare sotto il proprio peduncolo scollato a guisa di ponte, suturando poi sopra esso nella linea mediana i lembi laterali del collo, allo scopo di evitare l'avvallarsi della ricostituita parete anteriore dell'organo provocato dalle retrazioni cicatriziali inevitabili nel metodo di Gluck su i giovani soggetti. La figura qui riportata



dimostra le condizioni di siffatto procedimento dopo venti giorni dalla operazione.

Resta tuttavia ancora una lacuna nella trattazione dell'argomento, per quanto riguarda gli esiti definitivi della laringostomia: la capacità respiratoria in rapporto all'attitudine al lavoro materiale e il grado di potenzialità fonetica ripristinata, in confronto ai precedenti tentativi di dilatazione graduale e alla permanenza della fistola tracheotomica. Dal punto di vista medico-legale è meno valido l'individuo che, rinunziando a ulteriori trattamenti, preferisce rimanere canulato per tutta la vita o quello che si sottopone alla laringostomia e alla plastica occlusiva della fistola laringea? E nei soggetti che hanno bisogno per l'esercizio professionale di una voce sufficientemente intelligibile, è meglio lasciarli portatori permanenti di una canula fenestrata se la laringe è ancora in parte pervia e mobile nei suoi apparecchi di vibra-

zione, oppure assoggettarli al ripristino totale del lume laringeo? E in questo caso si verifica, a distanza di tempo e dopo un lungo esercizio, un riadattamento alla funzione fonetica controllabile con l'esame fisico e funzionale?

Ecco i quesiti che investono la questione della laringostomia di fronte a tutti gli altri metodi di cura, ormai sorpassati, i quali all'atto pratico si sono rivelati insufficienti o inutili affatto.

Il trattamento delle stenosi della laringe, prima che fosse introdotta e perfezionata nella sua tecnica la laringostomia, consisteva in due metodi fondamentali:

a) il cateterismo, il tubaggio e la divulsione senza tracheotomia;

b) la dilatazione graduale progressiva previa tracheotomia, o per le vie naturali o per via retrograda. Quanto ai primi procedimenti, si venne subito a riconoscere che erano più i rischi cui si esponevano i pazienti stenosati che non i definitivi vantaggi, senza contare il pericolo, a ogni nuovo tentativo, di una crisi di soffocazione così grave da richiedere la tracheotomia di urgenza. Ben presto si riservò il cateterismo e il tubaggio ai soli casi di stenosi provocata da edema acuto della mucosa o da paralisi dei muscoli respiratori accompagnata da fenomeni di soffocazione. Però bisognava sempre badare a che la permanenza del tubo nella laringe dei bambini non fosse troppo prolungata se si volevano evitare le conseguenze gravissime della necrosi della mucosa e della cartilagine. Così errarono quegli intubatori che nella difterite laringea credevano riportare la salvezza dei pazienti all'applicazione protratta dei tubi di O'Dwyer, ponendo i piccoli infermi nel rischio di estese reazioni flogistiche con sfacelo dei tessuti e consecutive retrazioni cicatriziali, che richiedevano a più o meno lunga scadenza inevitabilmente la tracheotomia. Negli adulti, poi, se qualche risultato poteva aversi con il cateterismo, il tubaggio o la divulsione nelle stenosi acute laringee e in quelle croniche in cui la lesione si limitava o a iperplasia della mucosa vocale o a cicatrici per processi degenerativi dei tessuti molli secondari a vaste e profonde ulcerazioni (vaiolo, tubercolosi e sifilide), nessun vantaggio si otteneva quando la stenosi era dovuta ad alterazioni dello scheletro cartilagineo o a paralisi dei muscoli respiratori o ancora a compressione dall'esterno per tumori estrinseci. Così, dopo un fugace periodo di auge, i tubi di argento di Bouchut modificati da Weinlechner, i tubi-canule in ebanite di Schrötter, le sonde di Labus e di Szeparowicz, passarono di moda e finirono per essere adoperati solo in pochissimi casi di urgenza o in tentativi combinati.

Gli specialisti si rivolsero quindi a un altro procedimento: la dilatazione meccanica della glottide previa apertura della trachea, o per la via naturale della bocca o in senso retrogrado attraverso la fistola tracheotomica. Intanto constatiamo subito che la molteplicità e la diversità degli artifici escogitati dagli autori indicano chiaramente come nessuno di essi corrisponda nè meno in maniera approssimativa alle varie indicazioni del trattamento meccanico nelle stenosi laringee. Ciascun metodo si riduce per il medico a un ingegnoso giuoco di pazienza e per l'infermo a una serie interminabile di sofferenze e a una perdita di tempo prezioso sottratto inutilmente alle occupazioni professionali. Non si dica, come vogliono i fanatici fautori della terapia incruenta, che l'in-

successo dipenda dalla poca pazienza del malato e dalla labile costanza dello specialista. Si ammetta piuttosto che siffatti procedimenti possono portare a un certo reale vantaggio qualora il restringimento dipenda da flogosi infiammatoria della mucosa o da pericondrite post-tifoidea e post-vaiolosa (Labus e Szeparowicz). Ma quando è compromesso lo scheletro laringeo per necrosi e formazione di sequestri, o si tratta di tessuto cicatriziale che fonde in una sola massa sclerotica mucosa e cartilagine o ancora ci si trova dinanzi a fenomeni paralitici di origine nervosa, qualunque più raffinata tecnica di dilatazione meccanica fallisce completamente allo scopo.

In verità, dei due metodi di dilatazione laringea previa tracheotomia ha ancora qualche indicazione quello che segue la via diretta della bocca, sempre che la fistola tracheale si trovi molto al di sotto del limite inferiore della stenosi e la permanenza degli strumenti dilatatori sia di assai breve durata. Figurano quindi ancora negli armamentari laringoiatrici i tubi conici di stagno di Trendelenburg, le canule di vulcanite graduate di Schrötter, il dilatatore di Navratil, il divulsore di Ferreri, la pinza di Courtade, i cateteri di Boulay, ecc. Non è necessario, a nostro avviso, adoperare all'atto della dilatazione la speciale canula di Stoerk per mantenere ampiamente aperto il tragitto tracheo-cutaneo e permettere di pervenire così fino ai primi anelli tracheali: i pazienti possono bene respirare attraverso la fistola tracheotomica anche senza alcuna canula per il breve tempo della manovra, purchè il chirurgo sia abile e sollecito nella sua tecnica.

Disastrosa addirittura è invece la dilatazione permanente, o che si adoperino le olive di stagno di Schrötter, tenute in posto entro una fenestratura della canula tracheale, o si ricorra ai tubi di Schmiegelow e di Killian, che ripetono la forma di quelli di O'Dwyer, ma portano in più su la parete anteriore un foro circolare, corrispondente al livello della fistola tracheotomica, cui si può innestare o avvitare un corto tubo orizzontalmente. Questi apparecchi non fanno che danneggiare le pareti dell'organo vocale provocando decubiti, vaste ulcerazioni, escrescenze fungose, processi settici e compromettendo maggiormente le condizioni già anormali del lume laringeo.

Non minore insuccesso ebbe la dilatazione meccanica retrograda, praticata cioè attraverso la fistola della trachea, dal basso in alto, mediante sonde, dilatatori e tamponi di caucciù. Alcuni autori preconizzarono le manovre forzate, come Liston, Czermak, Busch, Victor v. Bruns, De Rossi; altri preferiscono quelle lente e graduali a pressione elastica, come Gerhardt, P. Bruns, Burow, Corradi; tutti ebbero nella massima parte risultati così poco incoraggianti che non trovarono seguaci nei loro metodi, dei quali dopo di essi nessuno ha più fatto esperienza nè parola. Questi laringologi rappresentano per noi i veri Carneadi della specialità: gli eterni indecisi fra il trattamento medico e quello chirurgico. Essi nei loro procedimenti vanno contro gli stessi caratteri anatomici e fisiologi dell'organo vocale. Tutta la laringe è sospesa per robustissimi muscoli e ligamenti prima all'osso ioide e poi all'arcata mandibolare, alla stessa guisa della navicella di un aerostato. La sua direzione è dall'alto in basso e dall'avanti all'indietro, avvicinandosi maggiormente alla colonna vertebrale in corrispondenza dell'inserzione con la trachea; il suo lume

si restringe a mano a mano che si procede dalla glottide all'anello cricoideo. Si comprende adunque come sia più logico eseguire la dilatazione per le vie naturali, favorita dalla contrazione reattiva dei muscoli sospensori che si contrappongono allo sforzo esercitato dallo strumento divulsivo, anzi che la dilatazione retrograda la quale nè trova alcun punto d'appoggio anatomico, nè può seguire la direzione normale del lume aereo senza premere eccessivamente su la parete anteriore e lasciare quasi intatta quella posteriore. Del resto, nella più parte le stenosi laringee vanno diminuendo in resistenza dall'alto in basso; e mal si comprende quindi come si voglia aggredirle a così grande distanza.

Quanto allo strumentario in uso per la dilatazione retrograda estemporanea, nè il mandrino di Boulay manovrato su la guida della canula fenestrata, nè le sonde di Poli o di altri autori sono sufficienti a compiere una divulsione totale, oltre che per le ragioni innanzi dette, anche perchè resta sempre un angolo morto nella parete posteriore della laringe, immediatamente al di sopra della canula tracheale, dove il dilatatore, per la sua stessa forma curva, non può arrivare e dove si costituisce, di conseguenza, uno sperone carnoso a forma di cuneo, che occlude permanentemente la regione sottoglottica.

Relativamente alla dilatazione prolungata diremo che, tanto con la canula di Stoerk modificata da Escat o il dilatatore dello stesso autore perfezionato da Sherry, quanto con lo strumentario ideato da De Rossi per la graduale divulsione di una stenosi laringo-tracheale di origine traumatica, si va incontro, fra le altre non lievi difficoltà, all'inconveniente di dover costruire lo strumento per ogni singolo caso, dopo avere sciupato una pazienza e un tempo preziosissimi nello stabilire con una certa esattezza la sede, la forma e la direzione della stenosi a laringe chiusa. Senza dire poi che, tra prove e riprove, si finisce il più delle volte con l'abbandonare il metodo definitivamente. In via subordinata, quando cioè si tratta di pazienti deperiti o che si rifiutano in ogni modo di sottoporsi alla laringostomia, più pratico forse è il metodo di Corradi e Heryng, il quale consiste nel passare nella laringe attraverso la fistola della trachea uno stelo di laminaria, che si fissa poi per il suo estremo inferiore alla piccola fenestratura della canula di Corradi. In verità, si ottengono così risultati assai maggiori di quelli raggiunti con i palloncini di gomma; ma la laminaria, per la intensa reazione flogistica che determina in un organo così delicato come la laringe, aggrava assai le condizioni dei tessuti e compromette l'esito definitivo del trattamento.

Con l'avvento della tracheo-laringostomia, tutti i vari tentativi incruenti per la cura delle stenosi laringee croniche sono passati nel dominio della storia inesorabilmente. Non c'è altro dunque oggi da adottare che questo metodo operatorio fondato su basi strettamente anatomiche e perciò destinato, come tutti i processi classici di tecnica chirurgica, non già a tramontare, ma a modificarsi e perfezionarsi sempre più. Resta però l'inconveniente del lungo periodo di tempo necessario alla ricostruzione della doccia laringea prima di procedere all'operazione di plastica, inconveniente tanto più grave, in quanto non solo inabilita l'individuo al lavoro per un considerevole numero di mesi

e lo costringe a una eterna degenza nelle sale cliniche, pesando non poco sui bilanci delle amministrazioni ospedaliere, ma richiede sopratutto una serie di dolorose manovre che mettono a dura prova la pazienza dei chirurgi e la costanza degli ammalati, i quali non poche volte finiscono per stancarsi e rinunciare per sempre ai benefici del ripristino del lume laringeo, contentandosi di portare a permanenza la doccia-canula laringo-tracheale. Occorre quindi ridurre il più possibile questo periodo depressivo, dispendioso e esasperante, favorendo con i mezzi più opportuni la sollecita cutizzazione delle pareti della laringe. Intanto, la lunga nostra esperienza su la tracheo-laringostomia ci ha convinti che una notevole sollecitudine a conseguire l'esito definitivo si ha nelle stenosi di origine traumatica per tre ragioni fondamentali: 1° manca il substrato patologico causale della affezione laringea come nelle forme flogistiche; 2° meno profonde sono le deformità indotte nell'organo dai postumi cicatriziali del trauma; 3° precocemente può essere istituito il trattamento opportuno. E delle forme traumatiche, più suscettive di un buon risultato sono le stenosi secondarie a ferite di arma da taglio e da punta e a lesioni nervose che non quelle prodotte da armi da fuoco o in genere da corpi contundenti.

Relativamente alla laringostomia per postumi di processi flogistici, non si può abbreviare il periodo di attesa e di sorveglianza fra la completa cutizzazione della doccia laringea e la plastica definitiva, durante il quale il paziente porta a permanenza la doccia-canula laringo-tracheale. Occorre un tempo sufficientemente lungo per assicurarsi che l'affezione dell'organo vocale sia totalmente estinta e non minacci di ripresentarsi a qualche intervallo; specie se si tratta di affezioni luetiche terziarie, di condro-pericondriti purulente con seni fistolosi e formazione di sequestri, di lesioni complicate laringo-esofagee con fistole intercomunicanti tarde a obliterarsi. Tanto meno si avrà fretta di chiudere il lume della laringe quando si è davanti a casi di papillomi multipli facili a recidivare o di laringo-scleroma. Noi non ci siamo mai trovati nella incresciosa necessità di riaprire l'organo vocale, così pazientemente ricostruito, per ripristino della stenosi dopo una plastica eseguita innanzi tempo.

In conclusione, perchè la tracheo-laringostomia risponda non solo ai desiderata della scienza, ma anche a quelli della pratica, è indispensabile abbreviare i termini della sua durata, sempre però subordinatamente alla natura della stenosi. Bisogna, in sostanza, saper conciliare le difficoltà del metodo con la costanza degli infermi e con i mezzi pecuniari disponibili, allo scopo precipuo di evitare che i pazienti o rifiutino fin da principio il trattamento o lo abbandonino a metà strada, guariti solo parzialmente.

Il fatto che uno stenotico della laringe rinunzi ai beneficii della laringostomia e si contenti di rimanere perennemente canulato può far sorgere questioni medico-legali assai delicate quando si tratta di infortunio sul lavoro. Resta senza dubbio molto più esposto a infezioni ordinarie e a intossicazioni professionali l'individuo che respiri attraverso la fistola della trachea anzi che quello che si sia sottoposto alla riparazione definitiva del canale laringeo. È vero che si son visti canulati a permanenza giungere fino a tardissima età in perfette condizioni generali pur avendo sempre lavorato, ma in realtà si trat-

tava di soggetti che vissero all'aria libera, in un clima non molto freddo, abbastanza lontani dalle polveri e dai vapori tossici.

In linea di massima, noi crediamo che nella più parte dei casi i tracheotomizzati devono rinunciare alle loro primitive occupazioni; non così quelli che hanno subìto il trattamento radicale della laringostomia. La ricostruzione del lume laringeo ripone l'individuo in condizioni presso che normali, perchè in esso l'aria inspirata attraversa di nuovo tutto il filtro delle prime vie aeree e il tubo laringo-tracheale torna a possedere la essenziale valvola di sicurezza rappresentata dalla glottide che, fin quando restino intatti i muscoli tiro-aritenoidei, può sempre riprendere la sua ordinaria funzione. Per citare degli esempi, il lavoro dei minatori esposti ai prodotti solforosi, mercuriali, arsenicali, carbonici, ecc.; dei cappellai che maneggiano composti di arsenico e di mercurio; dei vinicultori che inalano vapori di alcool, eteri, acido carbonico; dei lavoratori del vetro che manipolano quarzo, sodio, cenere di legno, gesso, litargirio, arsenico bianco, magnesio, ossidi metallici; dei fornaciai e dei soffiatori esposti alle temperature elevatissime dei forni e ai gas della combustione; degli operai degli stabilimenti chimici che vivono in ambienti impregnati di sostanze volatili velenose; dei pulitori di fogne che respirano in atmosfere pregne di ossido di carbonio, di cloro e di idrogeno solforato; dei fonditori di piombo, dei tintori, dei verniciatori, degli impiombatori, degli stagnini, dei tipografi, dei fabbricanti di stoviglie e di ceramiche, dei fabbricanti di polveri piriche, di concimi artificiali; dei fiammiferai, ecc., ecc., è forse compatibile con le condizioni di inferiorità organica in cui viene a trovarsi un tracheotomizzato? Se qualcuno di tali operai ha dovuto subire l'apertura tracheale per una stenosi della laringe, non può assolutamente tornare al proprio mestiere senza condannarsi a una fine precoce per inevitabili e violente affezioni bronco-polmonari dirette e profonde intossicazioni di tutto l'organismo. È facile comprendere come nei canulati le reazioni infiammatorie da inalazione di vapori tossici e di polveri organiche e inorganiche e le malattie infettive conseguenti per secondaria invasione di germi piogeni e specifici assumano un quadro assai più imponente e una violenza maggiore che nell'individuo normale. Ad altri lavori, altre occupazioni, altre carriere ancora chiude la via una permanente fistola tracheale. Può uno che vive sul mare trovarsi privo delle prime vie aeree che rappresentano la valvola essenziale di sicurezza per i lavoratori del liquido elemento? Oggi che la meccanica moderna va moltiplicando all'infinito i mezzi di trasporto, è possibile immaginare un motorista o un aviatore canulato?

Stabilito ora che con la tracheo-laringostomia e la conseguente operazione di plastica l'individuo colpito da stenosi laringea cronica può essere rimesso nelle condizioni normali della sua attività e capacità lavorativa, ci domandiamo se giuridicamente non debba ridursi il compenso per infortunio al traumatizzato della laringe che si rifiuti di sottoporsi a un intervento così completo e definitivo e si contenti di portare a permanenza la canula tracheale. Un tale soggetto, per noi, è un imboscato davanti al lavoro. Abbiamo avuto nella nostra clinica il caso di un ferito di guerra, con grave lesione laringea che richiese tracheotomia immediata e successiva laringostomia. Il paziente si assoggettò alle nostre cure fino a completa cutizzazione della doccia laringea, ma rifiutò

assolutamente l'operazione di plastica, asserendo che gli bastava per la sua vita avvenire respirare attraverso la doccia-canula laringo-tracheale. In realtà, egli aveva timore di guarire troppo bene e di essere di conseguenza rinviato al suo servizio di guerra; e sperava, d'altra parte, che, tenendo le vie aeree aperte, gli si concedesse un assegno d'indennizzo maggiore. Osserviamo che se un simile gesto in tempo di guerra è vile e riprovevole, in quanto riguarda la vita civile nei rapporti della assicurazione per gli infortunii è assolutamente contrario alle norme che regolano le collettività salvaguardandole dalle frodi e dagli abusi. A nostro avviso, adunque, a un operaio traumatizzato della laringe non deve liquidarsi l'indennizzo se prima la direzione della società o della cassa di previdenza a cui l'individuo appartiene non abbia richiesto al perito laringologo la precisa dichiarazione se la lesione è definitiva o suscettibile di ulteriori miglioramenti.

Concludendo, noi pensiamo, sempre dal punto di vista infortunistico, che con la tracheo-laringostomia, ognora più perfezionata nella sua tecnica, noi verremo a essere in grado di restituire *ad integrum* nella funzione respiratoria e anche in quella fonetica l'individuo lavoratore nella quasi totalità dei casi, salvo, bene inteso, nelle ampie distruzioni dello scheletro laringeo con lesione dell'esofago, in cui la possibilità di un ripristino completo non è da garantirsi.

Abbiamo voluto constatare gli efficaci definitivi risultati della operazione di laringostomia studiando la meccanica del respiro nei semplici canulati e in quelli che subirono la chiusura della fistola con la plastica laringo-tracheale. Questo però non è che una piccola parte di un completo lavoro, di cui si desidera la comparsa, su la fisiologia dei tracheotomizzati, a esempio delle ricerche di Luciani sul digiuno. Tale lavoro richiede lo studio non solo della funzione respiratoria, ma anche della circolazione sanguigna, della meccanica dei movimenti, della economia del ricambio. Noi però non facciamo che gettarne le prime basi, augurandoci che altri cultori dell'argomento, disponendo di maggiore comodità di tempo, ne facciano materia delle loro osservazioni. Un canulato per noi rappresenta un organismo il quale, dinanzi alle leggi della natura, ha subìto una mutilazione che turba l'armonia di diversi sistemi fondamentali e pone l'infermo nella collettività sociale in condizioni di inferiorità rispetto agli individui normali. Si immagini un canulato messo in corsa, invitato a fare una rapida salita, a compiere esercizi ginnastici, a remare, a esercitarsi nella lotta, a sollevare pesi considerevoli, a compiere in volo centinaia di chilometri in pochi minuti, a lavorare entro cassoni a aria compressa, e così via; non c'è dubbio che esso offrirà un quadro fenomenico assai caratteristico.

Cominciamo con il dire che, aperta la trachea, si sopprimono i movimenti respiratori associati del naso e della laringe, che provocano a loro volta l'allargarsi e l'accorciarsi della trachea e dei bronchi in ogni inspirazione. Oltre a ciò vengono a mancare nella inspirazione tranquilla i movimenti pre-inspiratori della laringe compiuti dai dilatatori della glottide (crico-aritenoidei posteriori), e nella espirazione è diminuita la elasticità intrinseca del tessuto polmonare e dei muscoli. Ne viene di conseguenza che dopo un certo tempo il tronco del tracheotomizzato assume una sagoma speciale: torace depresso, fosse sopra e sotto clavicolari accentuate, spalle a bottiglia. Differentissimo è l'atteggiamento

inspiratorio o espiratorio del torace di un uomo sano dalla posizione di riposo che il torace stesso assume quando nessuna forza muscolare entra in gioco, come nel tracheotomizzato. Almeno nei primi tempi, quando ancora il canulato non si è assuefatto alla sua nuova condizione respiratoria, un certo disquilibrio si verifica anche nella quantità dell'aria immessa nei polmoni: l'aria di riserva specialmente è di molto diminuita, perchè, come si comprende, tra gli sforzi della tosse e i tentativi di fonazione quasi ogni atto espiratorio è forzato; e anche durante il sonno è difficile osservare una espirazione tranquilla. A ogni modo però la capacità vitale, ossia la somma dell'aria respirata ordinariamente con quella complementare e di riserva non è di molto alterata: ciò spiega perchè i canulati a permanenza, pur che si mantengano in condizioni di ambiente favorevoli, possono vivere senza gravi disturbi lungamente. Nei canulati inoltre la forza compiuta dai muscoli respiratori sia nel dilatare che nel restringere la cavità toracica è minore della normale, poichè manca l'azione coordinata dei muscoli intrinseci e estrinseci della laringe che regolano la immissione e la emissione dell'aria. Ciò si dimostra applicando alla canula tracheale il pneumatometro con cui si misura ordinariamente la forza dei movimenti respiratori. Così nei tracheotomizzati lo sforzo massimo della inspirazione non si avvicina mai ai 100 millimetri di mercurio, come è la media normale, nè quello della espirazione tocca i 150.

Abbiamo raccolto le grafiche respiratorie di quattro soggetti laringostomizzati, tuttora con la fistola tracheale, cioè nel periodo di dilatazione della breccia laringea e di epidermizzazione più o meno avanzata. Il tracciato, che riguardava il respiro toracico superiore e quello addominale (diaframmatico), fu scritto sia durante il riposo dell'individuo (fig. 1, 3, 5), sia subito dopo una fatica (corsa, ascesa e discesa di scale) che ne affannasse il respiro (fig. 2, 4, 6). In tutti i casi si nota subito come il tracciato toracico sia meno espansivo dell'addominale; mentre il primo è più o meno ondulante, il secondo ha una escursione più accentuata, che qualche volta è accidentata e come *saccadée* nella inspirazione; altre volte nell'ultima fase di essa si estende in un *plateau*. Il fatto caratteristico e costante — che era stato già notato da Bilancioni nelle sue ricerche sullo studio grafico del respiro nelle stenosi delle prime vie aeree — è quello della inversione del tipo respiratorio del canulato nella lunghezza delle due fasi, di fronte al respiro dell'individuo normale. Nei tracheotomizzati infatti l'espirazione appare più breve della inspirazione o al massimo eguale, mentre dovrebbe risultare più lunga: e ciò in conformità alla ragione fisica riconosciuta da Marey, il quale stabiliva che i diversi caratteri dei movimenti respiratori sono dovuti alle resistenze che l'aria incontra per entrare e per uscire dai polmoni.

Queste osservazioni ottengono una riprova e un controllo validissimo dalle grafiche che abbiamo raccolte in due laringostomizzati in cui da qualche tempo è stata praticata la plastica cutanea definitiva, in guisa che la respirazione e la fonazione vanno riprendendo le loro modalità normali (fig. 7-9). Sia nel tenente M., sia nella giovinetta G. (e ancor più in quest'ultima che nel primo) risulta evidente il fatto che l'espirazione, sommata la durata della sua fase rapida con quella lenta, ha ripreso il suo tempo normale, così che essa, come

accade fisiologicamente, è più lunga dell'atto inspiratorio. Questa differenza tra i due momenti antagonisti del respiro non si cancella neppure nella dispnea da sforzo, nella quale la grafica mostra un respiro molto più frequente ed escursivo, ma che pur mantiene i caratteri normali del ritmico succedersi delle varie fasi (fig. 8-10).

A noi sembra che questo fatto del ritorno del respiro, nel laringostomizzato con plastica cutanea, al tipo normale abbia grande importanza e venga a convalidare, con un documento obbiettivo, quanto già l'esperienza clinica inse-

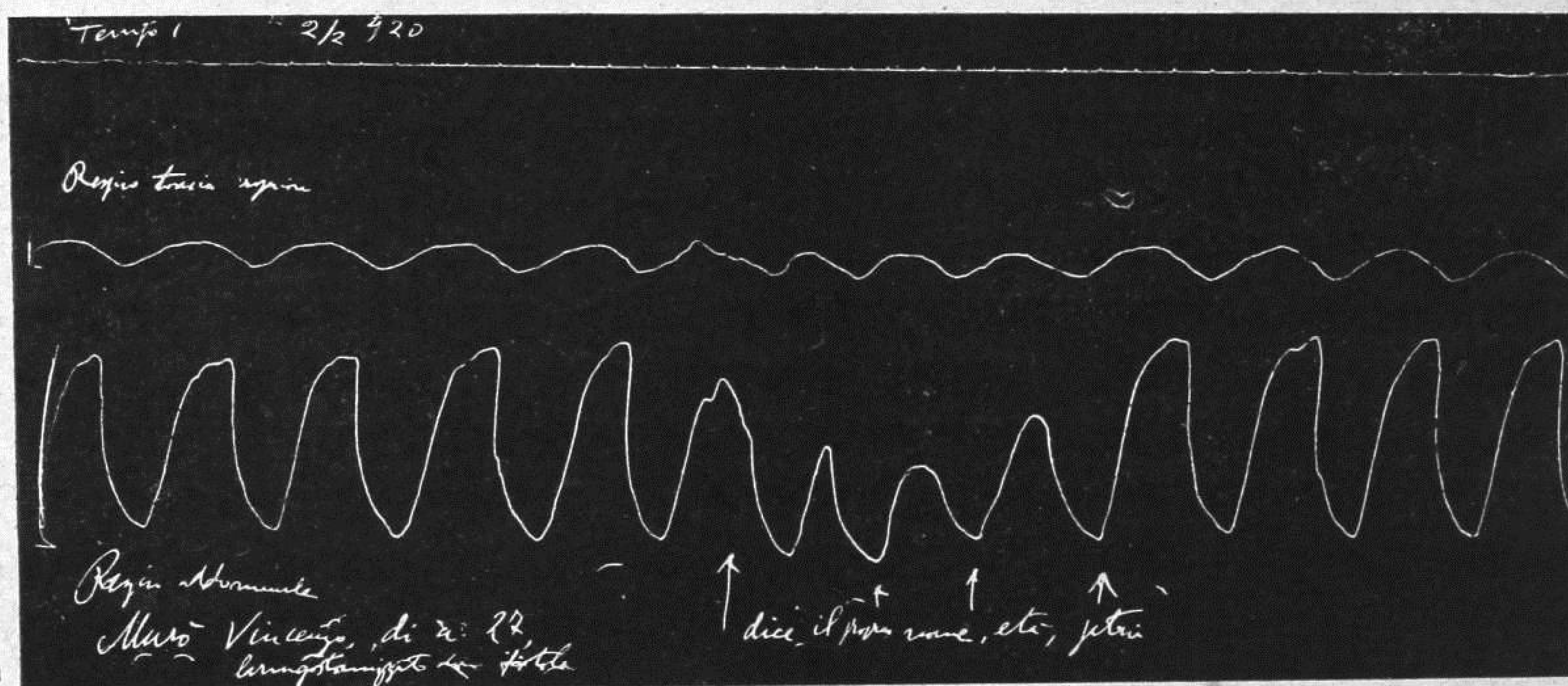


Fig. 1. — Tracciato del respiro toracico superiore e addominale di M. V., laringostomizzato con fistola. Al tracciato indicato con le frecce il paziente parla.

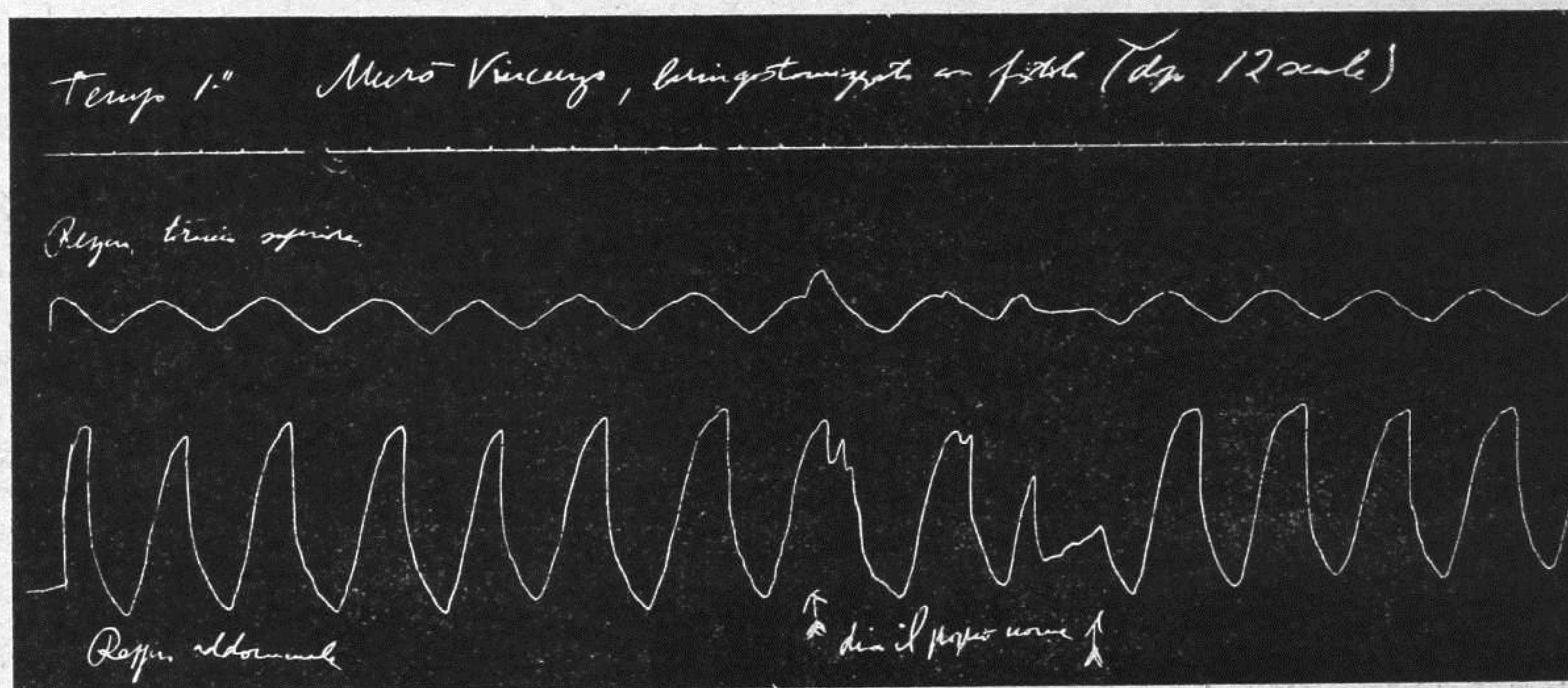


Fig. 2. — Lo stesso, dopo avere corso per le scale ripetute volte.

gnava sulla capacità funzionale e lavorativa di questi malati, ormai restituiti alla loro vita normale.

Di non minore importanza, nella fisiologia del canulato, è lo studio della funzione cardiaca, la quale, pur non presentando alterazioni vere e permanenti, deve subire, nelle condizioni di inferiorità funzionale del tracheotomizzato, variazioni notevoli dalla norma, tradotte nella frequenza delle pulsazioni. Sono ricerche queste che vanno compiute con più agio e accuratezza sopra un sufficiente numero di canulati in diverse epoche della vita, negli stadi più disparati della comune lesione. nelle più varie attitudini funzionali del loro organismo,

così nel riposo come nella fatica fisica e mentale, così nella veglia come nel sonno, in ogni atteggiamento del corpo che possa determinare cangiamenti del ritmo cardiaco.

È certo intanto che la meccanica respiratoria, mentre nei laringostomizzati operati di plastica definitiva torna a compiersi come negli individui sani, nei tracheotomizzati invece, anche se antichi portatori di canule, non si svolge più secondo una norma costante, ma offre delle oscillazioni notevolissime in eccesso e in difetto in rapporto alla minima alterazione funzionale o organica

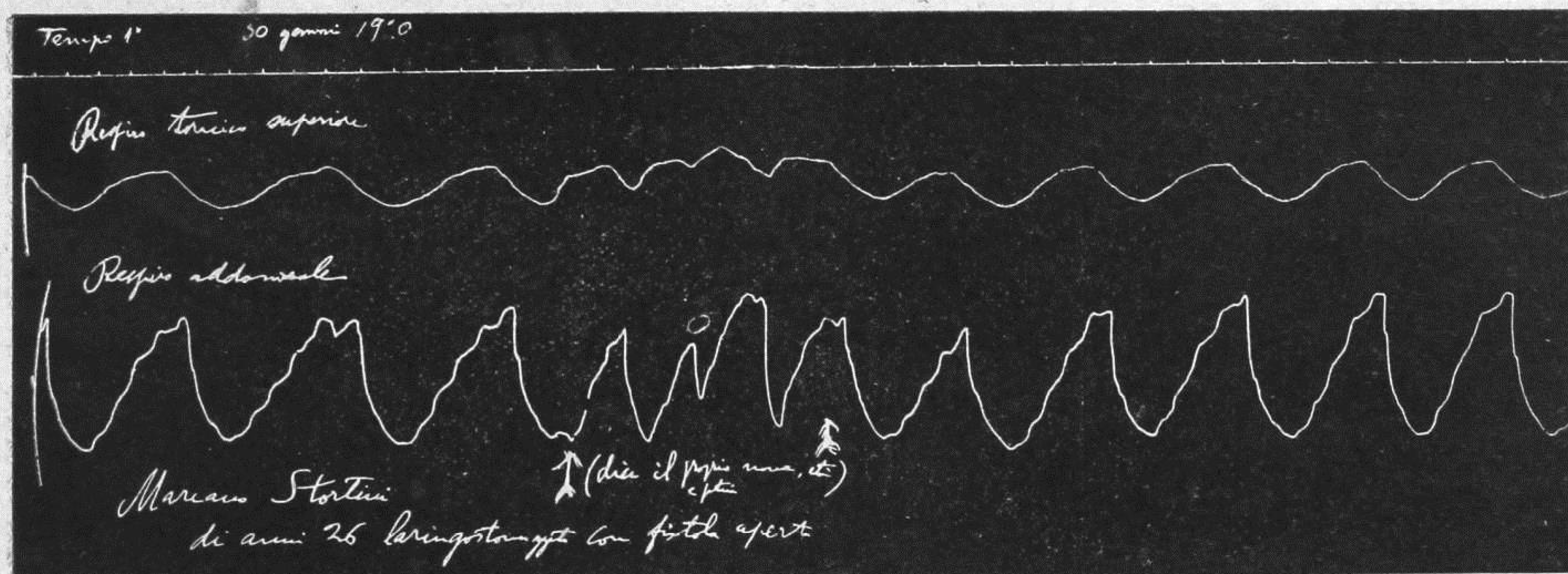


Fig. 3. — Tracciato del respiro toracico superiore e addominale di M. S., laringostomizzato con fistola. Nel tratto indicato dalle frecce il soggetto parla.

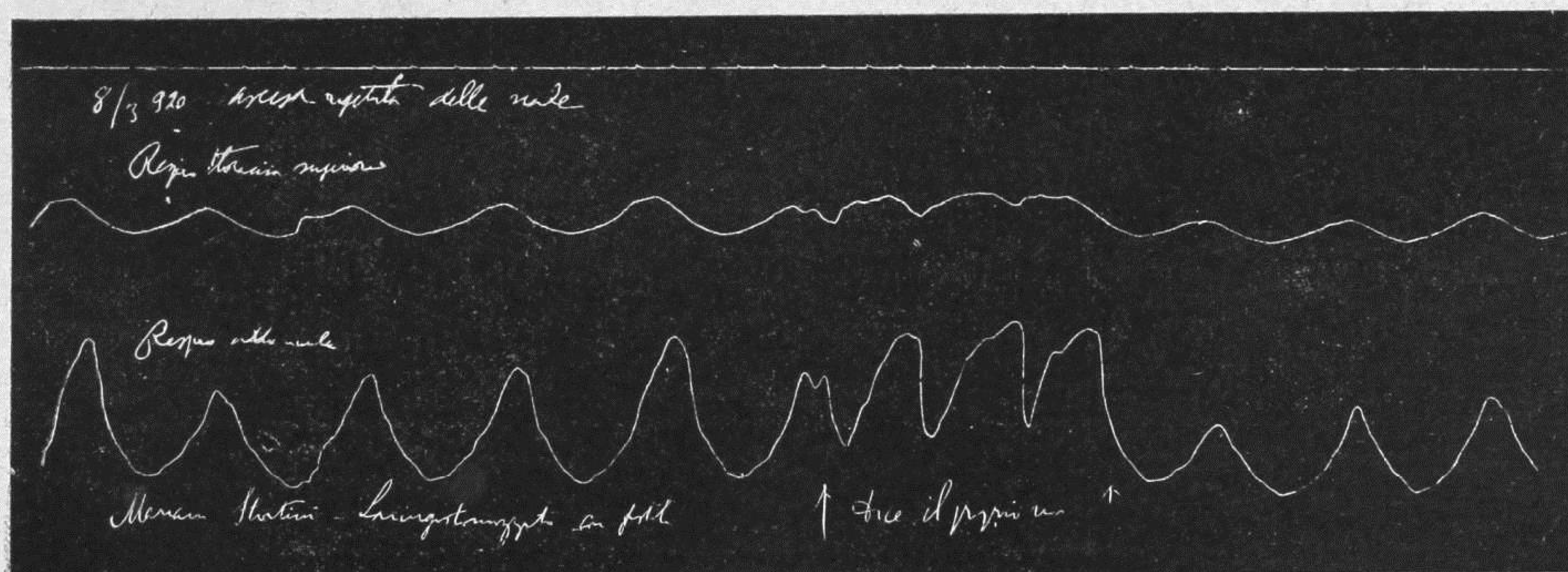


Fig. 4. — Lo stesso, dopo ascesa e discesa rapida delle scale.

dell'apparecchio respiratorio mutilato. Per esempio, un tracheotomizzato quando prende gli alimenti offre una frequenza di polso di molto superiore al normale (tachicardia) e all'opposto presenta una bradicardia notevolmente accentuata nel lungo digiuno. Le emozioni, gli sforzi fisici, la temperatura dell'ambiente, che non influiscono affatto su la funzione circolatoria dell'individuo sano, agiscono invece con energia sul tracheotomizzato, eccitando o deprimendo, a seconda del caso, la forza cardiaca. Resta a studiare ancora se il lavoro del cuore nell'unità di tempo sia nei portatori di fistola tracheale in

qualche modo alterato. Poichè nella computazione di siffatta energia entra come fattore principale la grandezza dello scambio gassoso del sangue attraverso i polmoni, noi propendiamo a credere che nei canulati il cuore non possa raggiungere l'ordinario lavoro calcolato in una media di 11,000 chilogrammetri giornalieri. Lo conferma, del resto, il fatto che quasi tutti i tracheotomizzati sono anemici. La energia cardiaca dipende essenzialmente dalla sua sanguificazione; ora è logico concludere che, se minore o meno nutritizia è la quantità del sangue che si riversa nelle coronarie, meno forti saranno le pulsazioni del

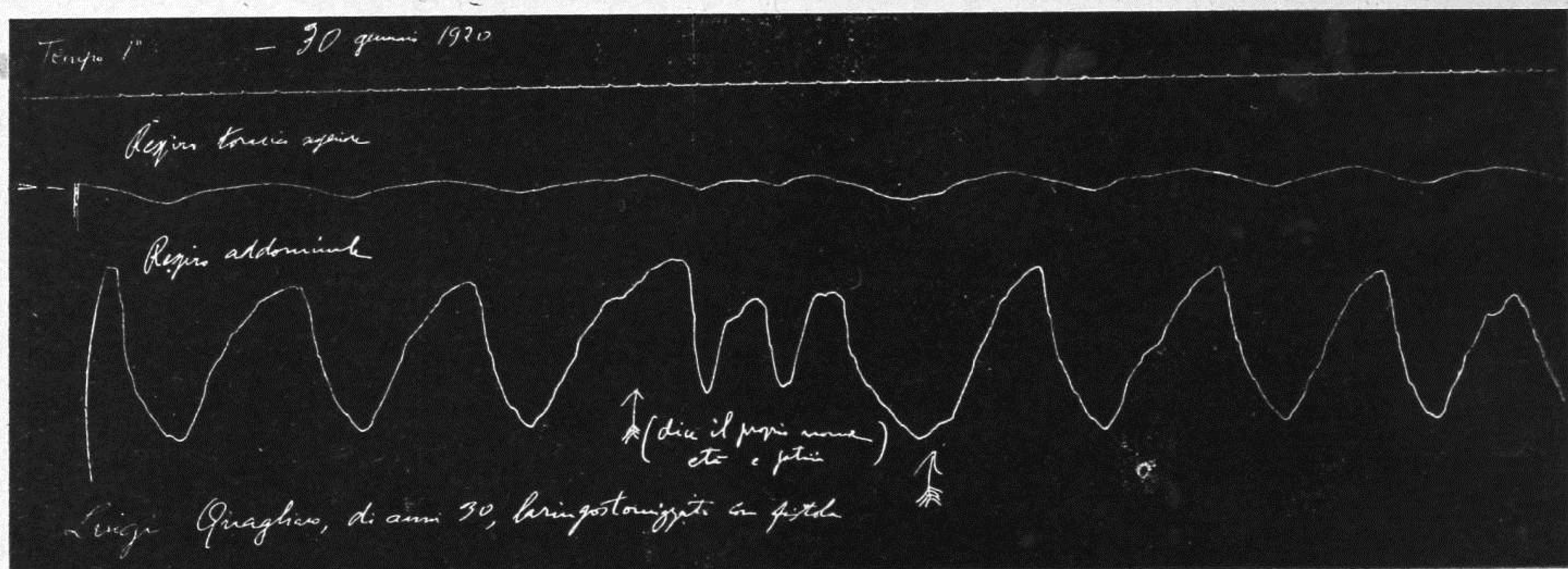


FIG. 5. — Tracciato del respiro toracico superiore e addominale di L. Q., laringostomizzato con fistola. Le due frecce indicano quando il soggetto parla.

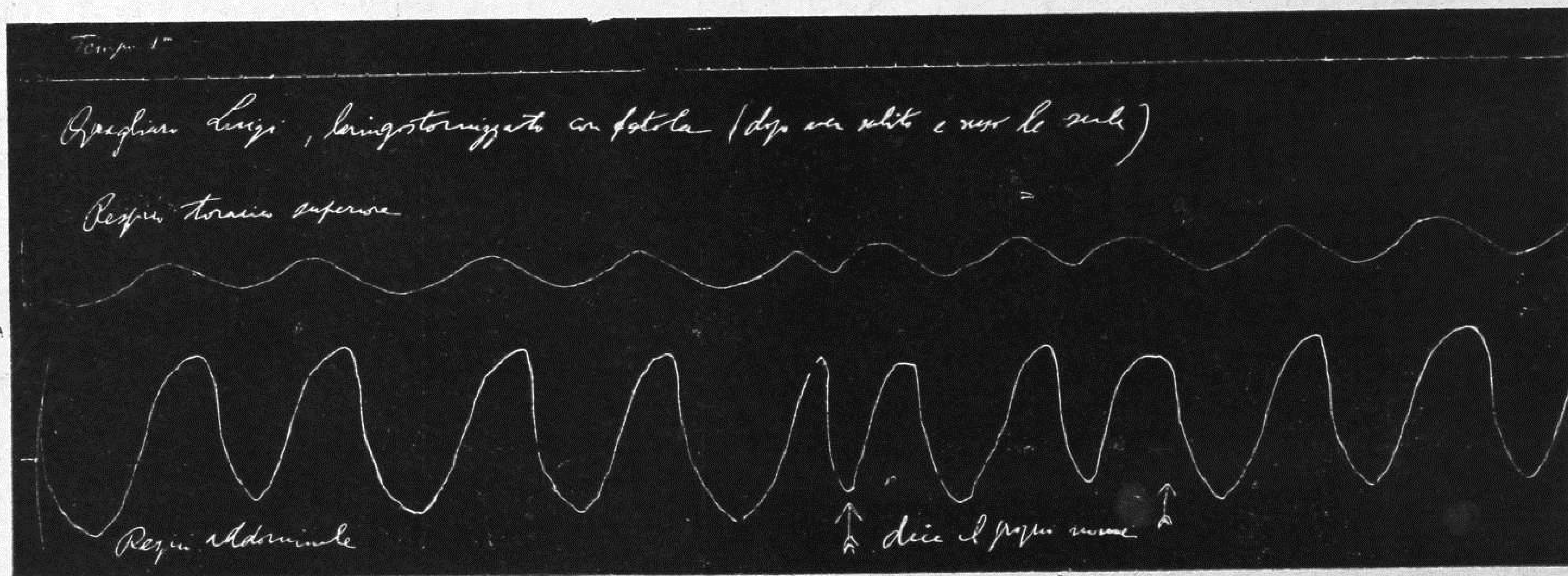


FIG. 6. — Lo stesso, dopo fatica muscolare (ascesa delle scale).

cuore. La deficiente ossigenazione del sangue è probabilmente motivo che spesso nei canulati i battiti cardiaci avvengono a gruppi intramezzati da lunghe pause; fenomeno noto con il termine di *ritmo periodico del Luciani* e che ha riscontro in patologia con la particolare periodicità dei movimenti toracici nel respiro di Cheyne-Stokes.

Importante anche a segnalarsi è un fatto abbastanza strano, ma non infrequente, e cioè che i canulati, inalando certi gas o vapori fortemente velenosi, come del resto si può osservare sottoponendo uno di questi pazienti alla nar-

così cloroformica, offrono il fenomeno caratteristico della fibrillazione del muscolo cardiaco che si traduce con un particolare stato di attività disordinata rilevabile abbastanza bene all'esame del polso radiale.

Pur possedendo una straordinaria autonomia dinamica, per ancora discusse ragioni anatomiche (teoria ganglionare, teoria neurogena, teoria miogena), il muscolo cardiaco tuttavia è sempre sotto il dominio del vago, che agisce su di esso come impulso moderatore e regolatore. Sappiamo che, stimolando questo nervo, i battiti cardiaci rallentano e temporaneamente si arrestano. Non è

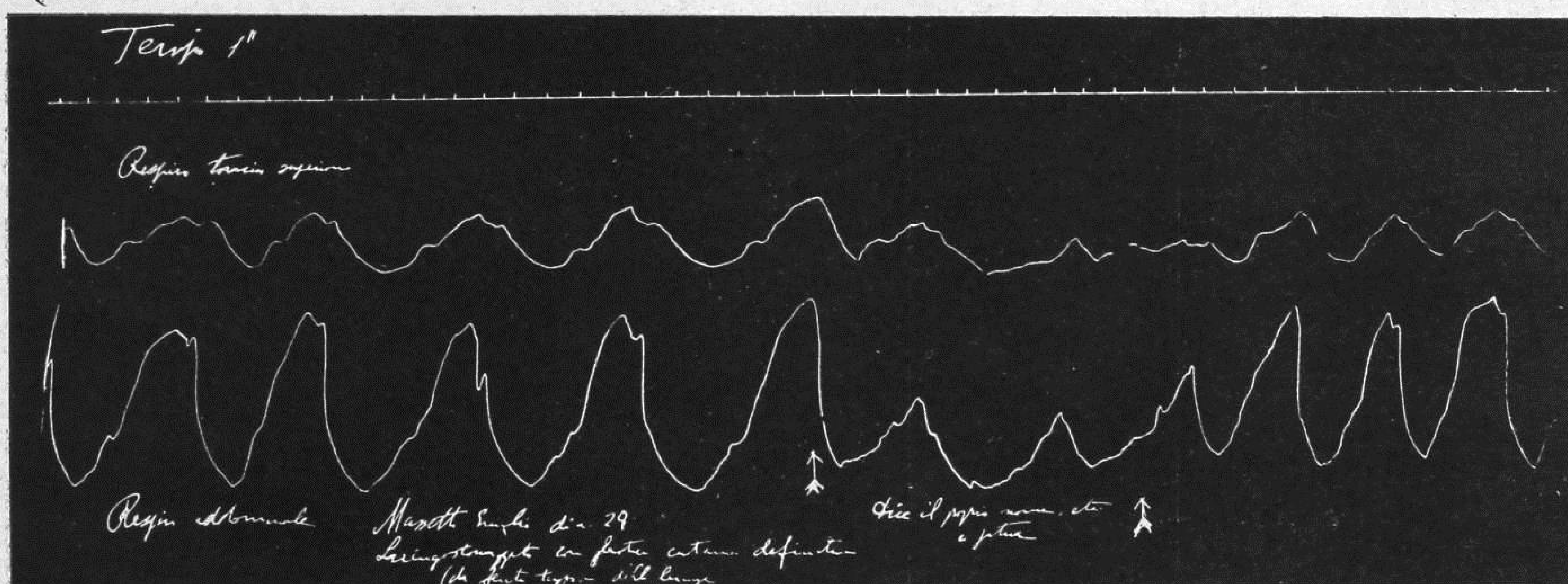


FIG. 7. — Tracciato del respiro toracico e addominale di E. M., il quale fu laringostomizzato per ferita trasfossa da arma da fuoco della laringe e operato di plastica. Frecce: tratto in cui parla.

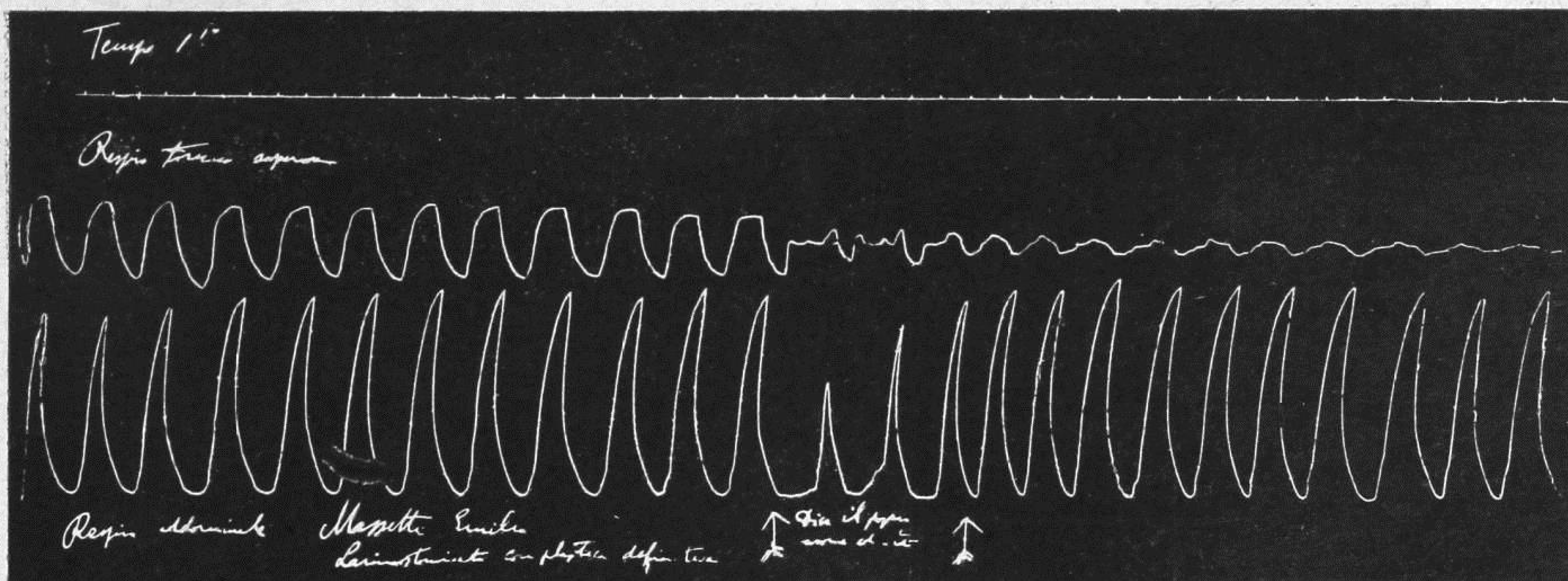


FIG. 8. — Lo stesso, dopo corsa per le scale.

logico di conseguenza pensare che la lunga permanenza della canula, irritando le terminazioni laringee del vago, conferisca per via riflessa ai centri del nervo un eccitamento che si traduce in definitiva con un periodo di minor rapidità delle rivoluzioni cardiache? Avverrebbe, in sostanza, lo stesso fenomeno che si provoca negli animali da esperimento battendo loro sul ventre o schiacciando i visceri addominali. Oltre a ciò una indiretta, ma continua e notevole azione eccitatrice sul centro del vago viene esercitata anche dalla stessa dispnea,

costante nei canulati, appunto per la insufficiente ossigenazione del sangue dovuta alla minorata attività respiratoria.

Bilancioni ha osservato che col provocare un pneumotorace unilaterale si ha costantemente, più o meno duratura, una dilatazione acuta del torace, che va poi cedendo, in modo lento e spontaneo, dopo un dato tempo, ma che viene interrotta con la vagotomia dal lato omonimo. Per ciò e per il fatto che la sezione del vago dello stesso lato impedisce lo stabilirsi della posizione fortemente inspiratoria del torace, si conferma la natura riflessa del fenomeno, che

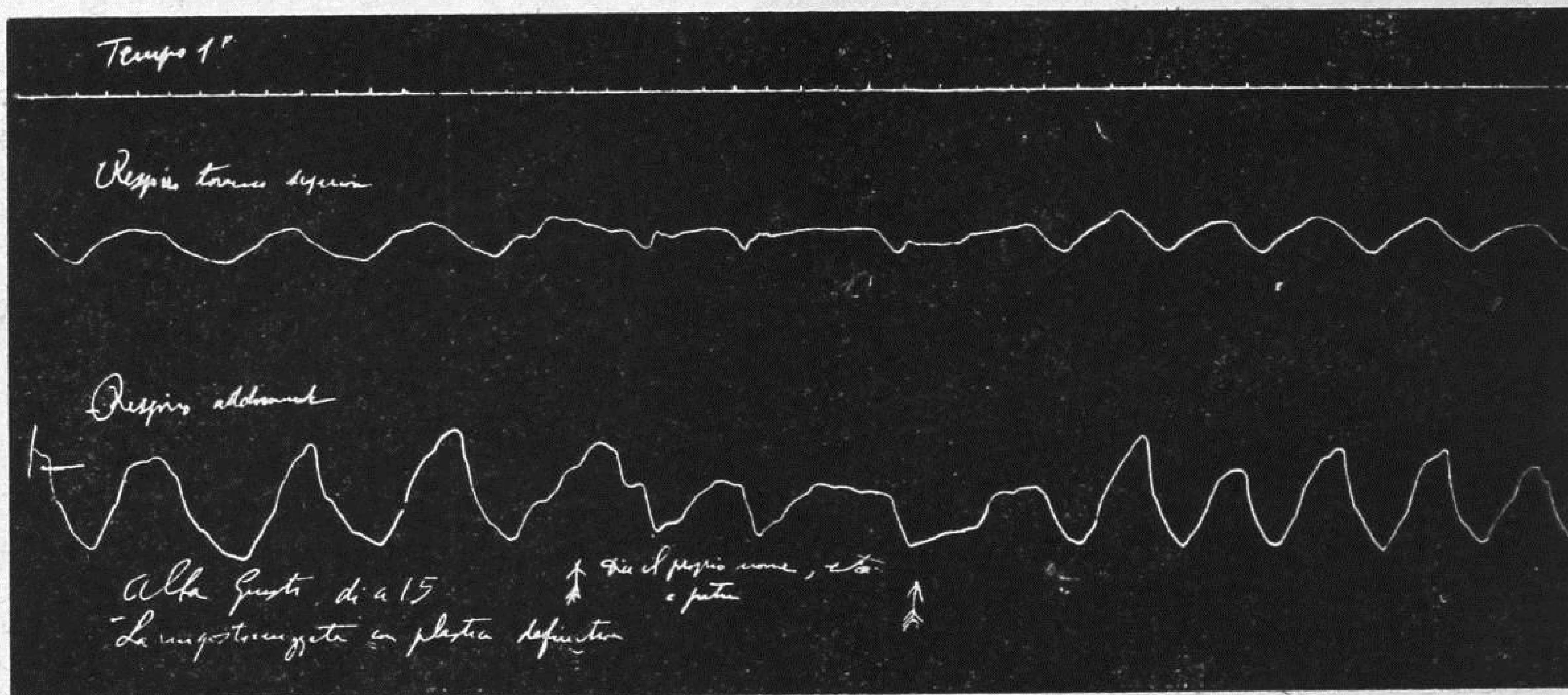


Fig. 9. — Tracciato del respiro toracico e addominale di A. G., laringostomizzata, in cui si è proceduto alla plastica definitiva. Nel tratto indicato con le frecce parla.

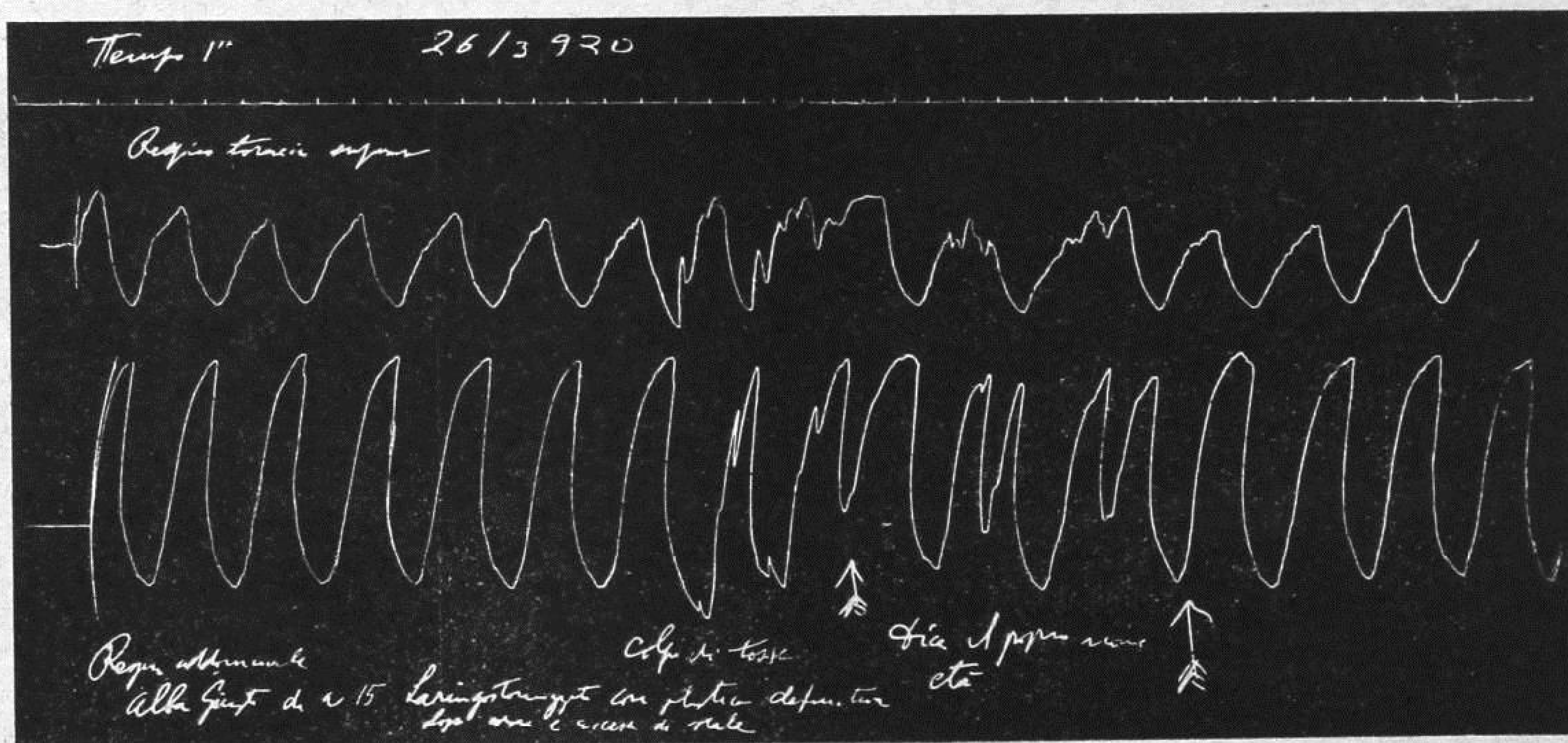


Fig. 10. — Lo stesso, dopo avere corso per le scale.

muove per il vago, partendo dalle sue fibre sensitive polmonari stimolate dalle diverse condizioni di tensione del parenchima, nel lato ove è prodotto il pneumotorace.

Dopo aver delineato sommariamente i caratteri differenziali che offrono i canulati e i laringostomizzati nella loro funzione respiratoria e circolatoria e nella rispettiva attitudine al lavoro, ci resta di parlare su la funzione fonatoria in genere e su la favella particolarmente, in rapporto alla maniera di esprimersi e alla forza del linguaggio. A proposito degli individui che hanno dovuto

subire l'apertura permanente della trachea per un forte grado di stenosi laringea consecutiva a trauma, Borri nel suo classico trattato su « le lesioni traumatiche di fronte ai codici penale e civile ed alla legge sugli infortuni del lavoro » avverte che questi traumatizzati hanno per due motivi limitata capacità di attendere alla abituale occupazione:

1° perchè il fatto stesso del portare la canula li espone a gravi e imprevisti pericoli di asfissia o per occlusione dell'apparecchio o per difficoltà di rimetterlo in posto o per deterioramento del materiale che può frammentarsi e cadere in trachea;

2° per i danni permanenti della fonazione, che l'A. riferisce a due ragioni sostanziali: *a*) la mancanza della colonna d'aria espirata che metta in vibrazione le corde vocali; *b*) le lesioni inevitabili, per quanto talora piccole, che si aggiungono a quelle primitive della stenosi, apportate dalla stessa presenza della canula, quale corpo straniero, alla compagine organica delle parti costituenti l'apparecchio di risonanza e di modificazione del suono. In quanto alla capacità al lavoro, secondo le leggi vigenti, la afonia dei tracheotomizzati va intesa in certi casi come un indebolimento della favella se questa non è assolutamente indispensabile per il mestiere o la professione dell'individuo traumatizzato, poichè si può comunicare con terzi anche sottovoce; in altri casi come la perdita dell'uso di un organo, a gli estremi di una maggiore estensione del danno, quando la voce alta e chiara sia condizione necessaria per un dato lavoro. Conseguentemente varia l'indennizzo spettante all'infortunato.

La laringo-tracheotomia e la consecutiva plastica modificano, a nostro modo di vedere, queste dottrine giuridiche, poichè non soltanto la normale funzione respiratoria e circolatoria e il suono della voce possono venire reintegrati, ma perfino la favella nella sua quasi completa efficacia. Fanno eccezione, bene inteso, i casi in cui una perizia accurata abbia riconosciuto lo scarso successo della operazione a motivo di due ordini di difetti: intrinseci e estrinseci. I primi si riferiscono in massima parte alle lesioni nervose irreparabili e alle vaste distruzioni flogistiche, o primitive o sopraggiunte al trauma, che abbiano alterato tutto il complesso dell'apparecchio di fonazione e dato luogo a profonde deformità cicatriziali. A plastica compiuta, in siffatti casi, si ripristina il lume dell'organo, ma non la sua struttura essenziale. I difetti estrinseci dipendono dalla abilità del chirurgo e dalla finezza della sua tecnica. Se, per esempio, l'apertura del canale laringeo non è fatta precisamente su la linea mediana in modo da non ledere le corde vocali, i muscoli tiro-aritenoidei saranno inevitabilmente compromessi e in definitiva la afonia sarà corretta ma rimarrà sempre un notevole grado di disfonia.

Ci vuole, in ogni caso, un certo tempo prima di dare un giudizio definitivo sul ripristino della funzione fonetica. Non si può pretendere che il laringostomizzato, appena operato di plastica, torni a parlare come prima della lesione patita. La stessa lunga immobilità delle corde vocali ne paralizza i movimenti e occorre quindi un sufficiente periodo di esercizio perchè si raggiungano risultati apprezzabili. In genere, basandoci su la esperienza dei nostri casi clinici, possiamo asserire che i giovani soggetti si prestano assai meglio a questa

rieducazione della favella e che in essi la voce raggiunge un timbro quasi normale in un tempo relativamente breve. Quanto poi alla natura della lesione, le stenosi di origine traumatica sono quelle che fanno sperare i migliori successi relativamente alla reintegrazione della voce, sia perchè i tessuti subirono minori alterazioni, sia perchè, potendosi in tali casi procedere sollecitamente all'atto chirurgico, il periodo di immobilità delle corde vocali è meno lungo che nei restringimenti di natura flogistica. In tutti i laringostomizzati, dopo qualche tempo della plastica, si osservano, alla laringoscopia indiretta e meglio con l'apparecchio di Hay's, due bande mobili che tentano abbastanza bene i movimenti di adduzione e abduzione. Se il tiro-aritenoideo è stato distrutto, non si va oltre di ciò: queste due bande vibrano abbastanza, ma non tanto da conferire un vero timbro alla voce, la quale rimane sufficientemente intelligibile, ma roca e aspra, di tono basso. Quando invece le corde vocali sono rimaste integre e per non molto tempo immobili, possiamo con sicurezza garantire la completa ricomparsa della favella, come nel caso di un giovane ufficiale ferito di guerra, il quale, a sei mesi appena dalla plastica, veniva riconosciuto idoneo a tutti i servizi e poteva con bella voce comandare i suoi soldati in piazza d'armi; e nell'altro caso di una donna, che, dopo lungo esercizio, riusciva a compiere la scala musicale meravigliosamente. Questo ci porta a concludere che una intelligente e raffinata rieducazione della voce, in certi felici casi di laringostomia e plastica, porta a risultati addirittura sorprendenti.

BIBLIOGRAFIA.

Bilancioni Guglielmo. *Lo studio grafico del respiro nelle stenosi delle prime vie respiratorie.* (XV Congresso della Società Italiana di Laringologia, Otologia e Rinologia, Venezia, 17-21 settembre 1912).

Borri Lorenzo. *Le lesioni traumatiche di fronte ai Codici penale e civile ed alla Legge sugli infortuni del lavoro.* — Milano, Società Editrice Libraria, 1899.

De Carli Deodato. *Metodo De Rossi per la plastica della laringe.* (Archivio Italiano di Otologia, Rinologia e Laringologia, vol. XIV, fasc. 2°, 1903).

Ferreri Gherardo. *Sur la technique de la Laryngostomie.* (Communication au Congrès de la Société Italienne de Laryngologie, Rhinologie et Otologie, Turin, octobre 1908).

Id. *The technic of tracheo-laryngostomy.* (The Laryngoscope, St. Louis, april 1910).

Id. *La plastique dans les laryngostomies.* (Communication au Congrès International de Laryngologie, Berlin, août 1911).

Id. *Importanza della Laringostomia nei postumi delle ferite laringo-tracheali.* (Il Policlinico, Sezione pratica, anno 1917).

Id. *Lesioni traumatiche di guerra della laringe in rapporto alle alterazioni funzionali fonetiche e respiratorie.* (Atti della Clinica Oto-Rino-Laringoiatrica della R. Università di Roma, anno XVI, 1918).

Gradenigo Giuseppe. *Sul comportamento dell'aria sottoglottica nella fonazione e nella respirazione.* (Società Italiana di Fonetica sperimentale, seduta del 2 maggio 1915. — Archivio Italiano di Otologia, Rinologia e Laringologia, vol. XXVI, 1915, pag. 346).

Roma, 1921 — Tip. Cartiere Centrali. L. Pozzi, *resp.*

(48)

Anno XXVIII Roma 1° Marzo 1921 Vol. XXVIII-M (fasc. 3)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
DIRETTA DAL
Prof. VITTORIO ASCOLI
Direttore della R. Clinica Medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o le conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO:

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Bologna
diretta dal prof. P. Albertoni, senatore del Regno

Il meccanismo produttore della leucocitosi adrenalinica

Dott. Angelo Sanguinetti, assistente.

Nel 1914 l'Abl (1) dimostrò il notevolissimo rimpicciolire della milza in alcuni malati splenomegalici (di ittero emolitico e di leucemia) in seguito alla iniezione di un milligrammo di soprarenina.

L'Abl accennò alla possibilità di adoperare questa reazione a scopo diagnostico, in primo luogo per decidere se un tumore appartenga ad un organo vicino alla milza o se sia la milza stessa ingrossata, in secondo luogo per l'accertamento delle condizioni in cui si trova la milza, giacchè nel caso di indurimenti cronici da amiloidosi o fibroadenia non sarebbe stata da aspettarsi nessuna reazione.

Subito dopo io ripresi le ricerche dell'Abl coll'intendimento di sorprendere, mediante l'esame del sangue, le eventuali modificazioni della formula leucocitaria. Esperimentai sopra malati con splenomegalia (cinque casi di leucemia, sifilide ereditaria, tumore cronico di milza di origine oscura, malaria) e dei risultati ottenuti feci una breve comunicazione alla Società Medica di Bologna (2).

Notai i seguenti fatti:

1° Costante diminuzione del volume della milza, in grado minore però di quanto ebbe ad osservare l'Abl (anche usando due cmc. di soprarenina).

2° L'impicciolimento della milza inizia pochi istanti dopo l'iniezione di soprarenina, prima che si notino i primi innalzamenti della pressione arteriosa. La milza ritorna al volume primitivo soltanto dopo che la pressione sanguigna è scesa alla norma da molto tempo (in alcuni casi dopo tre ore).

3° Dopo pochi minuti da quando si è iniziato il rimpicciolimento della milza, di solito si riscontra un aumento dei globuli bianchi nel sangue tolto per mezzo della puntura di un dito. Questo aumento si fa in seguito notevolissimo e raggiunge il suo massimo dopo 30-40 minuti, quando già la milza è sulla via di riprendere il volume di prima e, nel maggior numero dei casi, quando la pressione arteriosa è già discesa alla norma.

L'aumento del numero dei leucociti, fu, nei leucemici, sempre fortissimo: in 4 casi salirono al doppio, in un altro caso al triplo della cifra primitiva.

Nell'ammalato di tumor cronico di milza (in cui poteva pensarsi ad un morbo di Banti), nonostante l'impicciolimento della milza non si ebbe che un lieve aumento dei globuli bianchi (dopo 35 minuti). In questo caso però non fu fatto un ulteriore esame di sangue nonostante la pressione arteriosa raggiungesse il massimo soltanto dopo 45 minuti dall'iniezione di soprarenina.

4° Le formule leucocitarie mostrarono costantemente un aumento dei mononucleari normali, mentre contemporaneamente diminuiva di altrettanto la percentuale dei polinucleari. Anche nelle leucemie (tutte croniche e curate coi raggi Roentgen) si ebbe questo aumento di linfociti e monociti, ma non si notò mai un maggior numero percentuale degli elementi immaturi (emocitoblasti, promielociti, mielociti e globuli rossi nucleati), per quanto anche questi aumentassero considerevolmente per ogni millimetro cubo.

La speranza di vedere un aumento di cellule immature maggiore di quello degli elementi normali era andata delusa e con ciò rinunciai all'idea di poter trarre da questa semplice esperienza un lume diagnostico per i casi di pseudoleucemia e per quelli di anemia perniciosa pseudo-aplastica.

Nella stessa seduta della Società Medica il prof. Novi propose che si dovesse usare l'adrenalina per la mobilizzazione dei parassiti malarici annidati nella milza.

Avevo già fatto questa ricerca (credo per il primo) in un malato di quartana e ne diedi comunicazione nella stessa seduta rispondendo al prof. Novi.

Allora non mi erano noti gli studii del Frey (3) i quali, nella loro parte sperimentale, concordavano in parte coi risultati da me ottenuti. Ma il Frey aveva fatto di più: aveva determinato quale significato dovesse attribuirsi alla linfocitosi adrenalinica, mentre io su questa parte (di gran lunga la più interessante) non avevo avuto tempo di discutere allora.

Per il Frey la linfocitosi adrenalinica (la quale si manifesta durante la prima mezz'ora seguente l'iniezione) dipende unicamente dal contenuto, nella milza, di follicoli linfatici. Data questa premessa è comprensibile come il Frey sia giunto alla così detta « prova funzionale della milza » che consiste nell'esaminare il sangue subito prima dell'iniezione di ½ mgr. di adrenalina e di ripetere l'esame dopo 20-25 minuti. Dall'aumento dei linfociti nel sangue capillare

del dito si sarebbe potuto indurre lo stato della milza per ciò che concerne i suoi follicoli linfatici.

Nel morbo di Banti, ad esempio, non si dovrebbe avere linfocitosi e questo appunto Frey ha osservato in un malato di fibroadenia della milza.

Questo stesso Autore ha cercato di confortare la sua ipotesi ricorrendo ad esperimenti sugli animali, ma qui i risultati sono stati in parte contradditorii, giacchè, mentre nei conigli smilzati la linfocitosi mancava, nelle cavie invece si aveva una reazione positiva anche dopo lo smilzamento.

L'unico Autore che sia stato perfettamente d'accordo col Frey, almeno nell'interpretare il meccanismo di produzione della linfocitosi adrenalinica, è stato lo Steiger (4), il quale nel 1918, in seguito a numerose esperienze in animali da laboratorio, in uomini sani, in leucemici, in malati di morbo di Banti, di anemia perniciosa, di cirrosi splenica sifilitica, ecc., comunicò i suoi risultati alla Società Medica di Zurigo.

Sembra che in quella riunione non fossero note le ricerche del Frey (e di altri di cui dirò in seguito): certo i presenti apprezzarono moltissimo i reperti del dott. Steiger.

Il prof. Busse fu l'unico che mettesse un po' in dubbio l'origine dei globuli bianchi dai follicoli linfatici della milza col suggerimento di eseguire sezioni microscopiche della milza durante le diverse fasi dell'esperimento onde constatare la diminuzione ed il successivo aumento dei linfociti nei follicoli stessi.

Ma prima che lo Steiger rendesse note le sue ricerche la teoria del Frey aveva già subìto formidabili attacchi principalmente per gli studii del Kreuter (5) e per quelli dell'Oehme (6). Il primo mise in evidenza il fatto che negli uomini splenectomizzati da alcune settimane la linfocitosi adrenalinica persiste, e di ciò si fa forte il Naegeli (7) per togliere recisamente alcun valore alla « prova funzionale della milza ».

Il secondo, dopo aver posto in rilievo la fallacia delle prove fatte su conigli, discute ampiamente le reazioni ottenute in 32 ammalati di malattie diverse e viene alla conclusione che la linfocitosi adrenalinica non possa ascriversi soltanto ad una reazione del tessuto linfatico della milza, sebbene a quella di tutto il sistema linfatico (specie della sua parte addominale). Questa linfocitosi dipenderebbe poi indirettamente dal grado di eccitabilità del sistema simpatico.

Il Frey aveva trovato in un uomo splenectomizzato da alcuni giorni una reazione di un terzo della primitiva, dopo 3 mesi una reazione normale e per spiegare questi fatti aveva ammesso che, col tempo, gli altri organi linfatici avessero compensata la funzione della milza. Talora infatti, dopo l'estirpazione della milza, fu osservata nell'uomo l'iperplasia dei follicoli linfatici con una moderata linfocitosi.

Alla sopracitata interpretazione del Frey, l'Oehme muove le seguenti obiezioni:

« Se nella nostra reazione i linfociti vengono messi in circolo proprio solo « meccanicamente, per contrazione delle cellule muscolari liscie, non si può ca-

« pire perchè le glandule linfatiche ipertrofiche rispondano allo stimolo mentre « le normali no. Rimane inoltre inconcepibile, senza altra ipotesi, come questo « meccanismo vicariante si sviluppi apparentemente soltanto dopo l'estirpazione « totale della milza e non anche per la graduale atrofia dei suoi follicoli, come « nel morbo di Banti, dove tuttavia non è dato riscontrare alcun patimento nel « resto del tessuto linfoadenoide ».

L'Oehme pensa che la reazione transitoriamente alterata, dopo l'estirpazione della milza, possa dipendere da disordini post-operatorii del sistema nervoso vegetativo.

Ad ogni modo anche l'Oehme toglie qualsiasi valore alla « prova funzionale della milza » in quanto ammette che la linfocitosi adrenalinica dipenda da una spremitura di linfociti *da tutti* i follicoli linfatici, specialmente da quelli addominali.

Non voglio discutere qui i risultati ottenuti da Bertelli Falta e Schweeger (8), sia perchè questi sperimentatori agirono con dosi così forti di adrenalina (fino a 1 milligr. per chilo di animale) da ottenere effetti non paragonabili a quelli che si ottengono negli uomini, sia perchè i loro risultati furono contraddetti da moltissimi autori (Schwenker und Schlecht (9), Skorcewski u. Wasserberg (10), Frey (11), Aschenheim (12), Schenk (13), ecc.).

Ma mi preme subito di mettere in luce alcune delle conclusioni cui giunge lo Schenk (14) in un recentissimo lavoro che riguarda le variazioni sanguigne in seguito all'iniezione di adrenalina:

« ... come azione più visibile si ha, nei tumori di milza, in rapporto ad un « rimpicciolimento della milza (che interviene nella prima mezz'ora dopo l'inie- « zione di adrenalina), una fuoriuscita di elementi cellulari giacenti nei seni « della milza.

« Lo stato istologico dei tessuti della milza è, perciò, di grande importanza « per l'esito della *reazione della milza*.

« Mentre nella milza normale e nei tumori di milza linfatici vengono messi « in circolo molti linfociti, nelle leucemie mieloidi escono principalmente cel- « lule mieloidi immature.

« Queste ultime vengono spremute fuori in tanto maggior numero quanto « più giovane è lo stato mieloide e, anche quando in seguito ai Raggi X il sangue « sembra tornato alla norma, spesso persiste la possibilità di dimostrare l'esi- « stenza di tessuti patologici nella milza.

« Il grado dell'impicciolimento della milza non è così importante come il « cambiamento del reperto ematologico, giacchè può essere che un gran numero « di cellule immature vengano dilavate senza che il tumor di milza si faccia più « piccolo in modo misurabile. Dove sia da ricercarsi la causa di ciò non è ancora « dimostrato...

« Noi possiamo confermare i risultati del Kreuter (persistenza della linfo- « citosi dopo la splenectomia) e ammettere che l'adrenalina agisca anche sulle « fibre muscolari liscie dei vasi e della capsula delle ghiandole linfatiche.

« È difficile dire se cellule del midollo osseo possano venir spremute per « mezzo della contrazione vasale. Perciò può forse parlare la polinucleosi asso- « luta della prima fase e la polinucleosi assoluta e relativa della seconda fase.

« Una gran parte dei cambiamenti nel sangue periferico è pure conseguenza « dell'aumento della concentrazione del sangue... ».

Nel contesto del lavoro lo Schenk ammette che l'aumento dei globuli rossi e dell'emoglobina dipenda *completamente* dall'aumento della concentrazione del sangue (per perdita della parte liquida del siero) e che l'aumento dei grossi mononucleari e degli eosinofili dipenda *in gran parte* da questa aumentata concentrazione.

Credo di aver riassunto tutte le opinioni dei diversi autori sul fenomeno della leucocitosi da adrenalina: riferisco ora in succinto intorno ad altre leucocitosi passeggere.

***

Da molti anni l'attenzione dei medici si è rivolta allo studio delle variazioni leucocitarie nella circolazione capillare periferica. Si può dire che innumerevoli siano le circostanze che possono modificare il numero di questi elementi in una goccia di sangue tolta dal polpastrello di un dito: la digestione, l'inanizione, il movimento, la gravidanza, il parto, l'accesso epilettico, il tetano, il gridare dei bimbi (Schreilymphozytose) (15), la stimolazione della cute per mezzo della corrente faradica (16), il passaggio dal buio alla luce (17), la semplice puntura del dito (18), il cambiamento di posizione (19), ecc.

Ma l'azione della temperatura sulla composizione del sangue è stata quella che ha suscitato il maggior numero di ricerche, così che, sia per questo, sia per le analogie che possano avvicinare la leucocitosi da freddo alla leucocitosi adrenalinica, credo doveroso ricordare i lavori più importanti su questo argomento.

Il Rovighi (20), che per primo studiò negli animali da esperimento e nell'uomo le variazioni del numero dei globuli rossi e bianchi causate dal raffreddamento e dal riscaldamento, venne alla conclusione che il freddo aumenta considerevolmente il numero dei leucociti del sangue (di 2-3 volte) mentre il riscaldamento lo diminuisce; si mostrò propenso a negare l'influenza degli organi ematopoietici su queste variazioni leucocitarie, dimostrò che queste variazioni si determinano anche per l'azione di un bagno locale nel corrispondente distretto vascolare, e concluse affermando essere molto probabile che questi fenomeni siano in rapporto con una diversa ripartizione dei leucociti nel torrente circolatorio dovuta ad azioni riflesse sulle pareti vasali, a modificazioni della mobilità dei globuli bianchi e a variazioni della corrente linfatica dai capillari ai tessuti.

La leucocitosi osservata dal Rovighi era una leucocitosi neutrofila.

Il Winternitz (21), quasi contemporaneamente, pervenne agli stessi risultati sperimentali, e in un secondo lavoro (22) spiegò questo cambiamento della composizione del sangue ammettendo che (per mezzo dell'azione del freddo) la migliorata circolazione conducesse fuori dai diversi tessuti e organi le cellule che di solito quivi ristagnano.

Il Grawitz (23), usando esclusivamente il picnometro capillare, trovò che, in seguito all'azione del freddo su tutta la superficie del corpo, si ha una con-

centrazione del sangue: in seguito all'azione del caldo si ha all'incontro una diluizione del sangue stesso.

Per mezzo dell'azione del freddo si ha un passaggio di liquido dai capillari ai tessuti; per mezzo del caldo un passaggio di liquido dai tessuti ai capillari.

Il Knöpfelmacher (24) ammette che la leucocitosi da freddo dipenda « dall'entrare in circolo dei globuli bianchi momentaneamente depositati » negli organi interni.

Il Poggi (25) nelle sue ricerche sulle variazioni dei globuli rossi e bianchi seguenti a bagni a diverse temperature applicati solo localmente (avambraccio e mani), ebbe risultati presso a poco uguali a quelli del Rovighi e, pure non addentrandosi molto nella spiegazione dei fatti, negò che l'ipotesi del Grawitz potesse spiegare sufficientemente le oscillazioni del numero dei leucociti e si mostrò propenso ad ammettere le spiegazioni già offerte da Rovighi.

Il Breitenstein (26) fa derivare l'aumento dei globuli rossi (specialmente nei tifosi sottoposti a bagni freddi) da un miglioramento della circolazione generale.

Nella febbre la velocità del circolo sanguigno diviene minore per l'aumentata pressione venosa dovuta all'insufficiente azione del cuore e alla diminuzione dell'ampiezza degli atti respiratorii. Per effetto di ciò l'attrito dei globuli sanguigni coi capillari aumenta specie in quegli organi dove già normalmente la pressione arteriosa è più bassa (circolo portale e polmonare). L'azione del freddo migliorando il circolo provocherebbe l'uscita dei globuli rossi ristagnanti negli organi interni.

Il Loewy (27) spiegò le variazioni sanguigne ottenute col riscaldamento dei conigli, per mezzo delle vedute di Cohnstein e Zuntz (28) (stasi di globuli rossi nella cavità addominale e uscita del plasma nel circolo generale).

Il Friedländer (29) dopo un breve raffreddamento trovò aumento dei globuli rossi e aumento molto più forte dei leucociti accordandosi, nella spiegazione, col concetto di Winternitz.

Lo Strasser (30), invece, ricorre alla sensibilità termotattica dei leucociti per interpretare il loro fortissimo aumento nei capillari cutanei.

Il Becker (31), in uno studio molto accurato sull'argomento, venne alle seguenti conclusioni:

1° Col raffreddamento di tutta la superficie del corpo si ha nei capillari della pelle un piccolo aumento del numero dei globuli rossi ed uno maggiore per quello dei globuli bianchi.

2° Ciò dipende in parte da variazioni vasomotorie, cioè principalmente per la perdita di acqua dal sangue, in piccola parte per l'intasamento dei globuli rossi.

3° L'aumento dei leucociti succede all'infuori di queste cause e cioè per effetto della « stratificazione marginale » di Cohnheim in seguito all'azione del freddo.

4° In istati patologici i cambiamenti della composizione del sangue possono essere spiegati coll'eliminazione di stasi in certi territori vascolari.

Il Becker aveva poi osservato che mentre nel sangue dei capillari si ha una forte leucocitosi (in seguito a stimolazioni fredde su tutta la superficie del

corpo), nelle vene al contrario i leucociti diminuiscono, o, se aumentano, fan ciò in misura piccolissima.

Quest'ultimo fatto, che ha senza dubbio una grande importanza, fu confermato per le stesse circostanze da numerosi Autori (Laqueur und Löwenthal (32), Schwenkenbecher und Siegel (33), Rovighi e Secchi (34), Bogendörfer und Nonnenbruch) (35) anche per stimolazioni fredde locali.

Questi ultimi due Autori dimostrarono anche che dopo un bagno caldo locale il numero dei globuli sanguigni è uguale nei capillari e nelle vene corrispondenti. La qual cosa era già stata ammessa dal Naegeli.

Devo aggiungere che per le recenti indagini di Schwenkenbecher e Siegel (l. c.) è ormai accertato il fatto che il numero dei globuli bianchi, in condizioni normali, è uguale in tutti i territori vascolari.

Come si vede da ciò che ho esposto, molti autori sono d'accordo col Rovighi nell'ammettere che l'aumento dei globuli bianchi nei capillari (dopo che abbia agito il freddo) sia da ascriversi a modificazioni circolatorie periferiche, e ciò è avvenuto specialmente dopo la dimostrazione che all'aumento dei leucociti nei capillari, corrisponde una diminuzione degli stessi nelle vene corrispondenti.

Ho voluto accennare alle varie teorie emesse per spiegare le mutazioni sanguigne che intervengono in seguito all'azione del freddo onde far vedere che queste medesime sono state usate per interpretare le variazioni del sangue durante la prima mezz'ora seguente all'iniezione di un milligrammo di adrenalina.

Per la leucocitosi da freddo ha prevalso il concetto formulato dal Rovighi: per le variazioni ematiche da adrenalina invece è ben lungi dall'essere annessa la massima importanza alle modificazioni del circolo periferico.

***

L'Autore che più di recente e più in dettaglio ha voluto interpretare i mutamenti del sangue che intervengono nella prima mezz'ora dopo l'iniezione di adrenalina, lo Schenk, è ricorso a molte ipotesi: per l'aumento dei globuli rossi è ricorso al concetto del Grawitz, per l'aumento dei linfociti alla spremitura dei follicoli linfatici della milza e delle ghiandole linfatiche, per l'aumento delle forme immature (nelle leucemie) alla spremitura delle lacune della milza, per l'aumento dei polinucleari alla spremitura del midollo.

Egli compendia tutte le opinioni già emesse, ma davvero non riesce troppo convincente.

Queste sono ipotesi non sufficientemente confortate da fatti sperimentali, non solo, ma non valide per loro stesse, a dare una spiegazione soddisfacente di tutti i fenomeni.

Come mai il numero dei globuli bianchi può aumentare (proporzionalmente alla cifra primitiva) all'incirca nella stessa misura sia che esista sia che non esista il tumor di milza?

Io ad esempio ho osservato questo:

In un malato di sigmoidite da trauma si ha, dopo 32 minuti dall'iniezione di adrenalina, un aumento di globuli bianchi da 6822 a 11780.

In un malato di leucemia mieloide cronica (Monesi, degente in clinica nel 1914) dopo 22 minuti dall'iniezione della stessa dose di adrenalina, si è avuto un aumento di globuli bianchi da 36580 a 60140 (massima cifra raggiunta in questo caso).

Nel primo malato la milza era di grandezza normale, nel secondo debordava 6 cm. dall'arco costale, riducendosi poi di 4 cm. in tutti i suoi diametri dopo l'adrenalina.

Perchè (data l'ipotesi che i globuli bianchi provengano in gran parte dalla milza) non si ebbe, nel leucemico, un aumento molto maggiore di elementi sanguigni?

E perchè (nelle leucemie) i globuli bianchi possono aumentare nel circolo periferico nello stesso modo sia che il tumor di milza si riduca moltissimo, sia che non diminuisca in modo misurabile?

D'altra parte non mi sembra logico invocare la perdita di acqua nei capillari (in seguito all'aumentata pressione sanguigna) come unico fattore atto a produrre l'aumento dei globuli rossi.

Se si vuol tenere fermo che i globuli bianchi (sempre nelle leucemie) provengano dalla milza, perchè lo stesso non dovrebbe accadere anche per i globuli rossi i quali in grandissimo numero si trovano nei seni di questo stesso organo?

Inoltre a me sembra alquanto arbitrario ammettere che nelle leucemie mieloidi i globuli bianchi immaturi escano proprio soltanto dalla milza e non anche dal midollo osseo, il quale (essendo stato invocato come causa dell'aumento dei polinucleari normali) dovrebbe anche qui risentire l'azione dell'adrenalina.

Se però si addivenisse a tale concetto, qual valore si potrebbe attribuire alla leucocitosi adrenalinica per la diagnosi dello stato anatomico della milza?

All'infuori di ciò, riferendomi ai reperti da me ottenuti in 4 casi di leucemia mieloide cronica nel 1914-15, posso affermare che l'aumento delle forme immature nel circolo capillare periferico avviene sì in modo assoluto, ma non in modo relativo.

Non intendo con questo negare l'esattezza delle osservazioni di altri, tanto più che io esperimentai sempre su leucemici ammalati da lungo tempo, ma non posso esimermi dal pensare che anche con questa ricerca difficilmente si possa giungere a qualche risultato veramente utile per riconoscere lo stato funzionale della milza.

***

Allo scopo di meglio delucidare il meccanismo produttore della leucocitosi adrenalinica e mosso dal convincimento che questa dovesse dipendere in grandissima parte da fenomeni circolatorii, ho eseguito alcune esperienze aventi per iscopo:

1° di ricercare se (nel cane morfinizzato), in seguito ad una iniezione di adrenalina (*), si potesse cogliere un aumento di globuli bianchi nella vena splenica prima che questo aumento apparisse nei capillari periferici; —

(*) Si è sempre usata adrenalina di Parke, Davis and Co.

2° di ricercare se lo stesso fatto si verificasse anche nella linfa fluente dal dotto toracico;

3° di verificare l'ipotesi che un'azione vasodilatatrice applicata localmente faccia scomparire la leucocitosi adrenalinica. (Esperienze in malati degenti in clinica);

4° di dimostrare che, mentre si ha leucocitosi nei capillari del dito, nelle vene dell'avambraccio corrispondente esiste, all'incontro, una relativa leucopenia. (Esperienze su ammalati degenti in clinica).

I.

Esperienze su cani morfinizzati (*).

Si preleva il sangue dalla vena splenica e, dopo 30 secondi, quello dei capillari dell'orecchio.

In seguito all'iniezione di adrenalina si esamina ripetutamente il sangue delle vene spleniche e si ripete l'esame del sangue capillare dell'orecchio.

4 gennaio 1921. — Cane di Kg. 9. Dalle ore 8.30 alle ore 9 riceve 8 ctgr. di morfina sottocute.

Ore	Minuti	Secondi	Vena splenica		Capillari orecchio	
			Gl. rossi	Gl. bianchi	Gl. rossi	Gl. bianchi
9	—	—	6,145,000	10,400	—	—
9	—	30	—	—	6,122,000	10,400
9	1	—	Iniezione di gr. 0.00075 di adrenalina sottocute			
9	2	30	5,826,000	9,920	—	—
9	4	—	5,076,220	9,300	—	—
9	4	30	—	—	7,719,000	23,560
9	8	—	5,053,000	8,540	—	—
9	11	—	5,083,400	7,740	—	—
9	11	30	—	—	7,660,200	24,200

6 gennaio 1921. — Cane di Kg. 13.500. Riceve ctgr. 10 di morfina sottocute dalle ore 9 alle ore 9.30.

Ore	Minuti	Secondi	Vena splenica		Capillari orecchio	
			Gl. rossi	Gl. bianchi	Gl. rossi	Gl. bianchi
9	45	—	5,693,200	11,480	—	—
9	45	30	—	—	5,580,000	10,120
9	46	—	Iniezione di 1 mgr. adrenalina sottocute			
9	47	—	5,532,800	11,160	—	—
9	49	—	5,044,400	10,540	—	—
9	50	—	—	—	5,766,000	21,900
9	55	—	5,084,000	6,820	—	—
9	57	—	—	—	6,221,800	23,660

(*) Gli atti operatorii furono compiuti dal prof. Forni.

(s)

II.

Esperienze eseguite su cani morfinizzati (*).

Isolato il dotto toracico vi si introduce un sottile cannello di vetro e si raccoglie la linfa per mezzo della pipetta di Hayem onde numerare i globuli bianchi in essa contenuti. Immediatamente dopo si raccoglie il sangue dei capillari dell'orecchio. Eseguita l'iniezione di adrenalina si procede ad altri prelevamenti di linfa e dopo un certo tempo si esamina di nuovo il sangue capillare dell'orecchio.

14 gennaio 1921. — Cane di Kg. 9. Riceve 8 ctgr. di morfina dalle ore 10 alle ore 10.45.

Viene operato di fistola del dotto toracico alle ore 11.10.

Ore	Linfociti contenuti in 1 mmc. di linfa	Sangue dei capillari dell'orecchio
12,02	4,030	—
12,04	—	Gl. R. 5.620.000 Gl. B. 10,520
12,04	Iniezione di 1/2 mg. di adrenalina sottocute	
12,08	3,100	—
12,12	2,170	—
12,15	2,480	—
12,16	—	Gl. R. 5,920,000 Gl. B. 19,820

25 gennaio 1921. — Cane di Kg. 15. Riceve 10 ctgr. di morfina dalle ore 9.30 alle ore 9.50.

Viene operato di fistola del dotto toracico alle ore 9.55.

Ore	Linfociti contenuti in 1 mmc. di linfa	Sangue dei capillari dell'orecchio
10,30	2,170	—
10,40	—	Gl. R. 6,312,400 Gl. B. 8,060
10,42	Iniezione di 2 mg. di adrenalina sottocute	
10.45	1,866	—
10,50	2,170	—
10,55	1,240	—
11,—	—	Gl. R. 7,048,600 Gl. B. 14,260

In queste esperienze non si può attribuire un valore molto grande alle cifre che indicano il numero dei globuli bianchi per ogni mmc. di linfa, giacchè, nel primo caso, il facile coagulare della linfa stessa rendeva la prova alquanto malsicura.

(*) Gli atti operatorii furono compiuti dal prof. Beccari.

Tuttavia è abbastanza chiaro che la linfa non possa essere invocata per spiegare la linfocitosi adrenalinica in quanto che questa stessa linfocitosi si verifica, come di norma, dopo la fistola del dotto toracico.

III.

Esperienze su ammalati.

Gli infermi erano tenuti costantemente in letto, in posizione orizzontale, lontani da ogni circostanza emotiva e avendo cura che non subissero alcun raffreddamento per causa dell'ambiente esterno. Il sangue è sempre stato tolto dalle dita della stessa mano. Durante gli ultimi 5 minuti la mano veniva tenuta immersa in acqua calda (40 gradi), poi asciugata con forte strofinamento.

24 novembre 1920. — Corinna An., letto n. 51, anni 19, Kg. 52.
Diagnosi: Clorosi, apicite sinistra, lieve ipotiroidismo, scarsi peli al pube e alle ascelle. Due settimane prima l'i. aveva reagito pochissimo all'iniezione sottocutanea di 1 mgr. di adrenalina.

Ore	Pressione arteriosa	Pulsazioni	Respiri
8,40	150	88	18
		Polinucleari neutrofili	79 %
	Gl. R. 4,792,600	Id. eosinofili	1.5 „
8,43	Gl. B. 7,440	Id. basofili	0.5 „
		Monociti	7 „
	V. Gl. 0,53	Monon. piccoli e linfociti	12 „
8,50	Iniezione di 2 mgr. di adrenalina sottocute		
8,55	157	86	18
9,—	156	86	20
9,05	163	90	20
9,10	168	92	24
9,15	170	90	24
9,20	175	92	24
		Polinucleari neutrofili	45 %
	Gl. R. 4,681,000	Id. eosinofili	1.5 „
		Id. basofili	— „
9,25 (Mano nell'acqua calda (40°))	Gl. B. 11,640	Monociti	17 „
		Monon. piccoli e linfociti	36.5 „
		Polinucleari neutrofili	58 %
9,31	Gl. R. 4,772,600	Id. eosinofili	1 „
		Id. basofili	— „
	Gl. B. 8,300	Monociti	10 „
		Monon. piccoli e linfociti	31 „

Alle ore 9.05 l'I. avvertì senso di tremolio in tutta la persona, alle 9.10 cardiopalmo. Per circa due ore fu agitata ed ebbe cardiopalmo. Nelle urine delle 24 ore seguenti l'iniezione fu trovato il 6 ‰ di glucosio.

28 novembre 1920. — Teresina Mar., letto n. 58, anni 21, Kg. 45.400. Diagnosi: lue nel periodo secondario, anemia, stenosi mitralica. Psiche normale. Alcuni giorni prima non aveva reagito che pochissimo ad un milligrammo di adrenalina.

Ore	Pressione arteriosa	Pulsazioni	Respiri
8,40	132	82	19
		Polinucleari neutrofili	41 %
	Gl. R. 3,614,600	Id. eosinofili	1 „
8,45		Id. basofili	— „
	Gl. B. 8,060	Monociti	15 „
		Monon. piccoli e linfociti	43 „
8,50	Iniezione 2 mgr. di adrenalina sottocute		
8,55	138	100	24
9,—	146	101	36
9,05	156	98	32
9,10	162	108	26
9,15	160	100	25
9,20	160	98	24
		Polinucleari neutrofili	37.5 %
	Gl. R. 4,240,280	Id. eosinofili	1,5 „
Mano nell'acqua calda (40°) 9,21		Id. basofili	— „
	Gl. B. 11,160	Monociti	19.5 „
		Monon. piccoli e linfociti	41.5 „
		Polinucleari neutrofili	40.5 %
	Gl. R. 3,775,000	Id. eosinofili	0.5 „
9,26		Id. basofili	— „
	Gl. B. 7,440	Monociti	14.5 „
		Monon. piccoli e linfociti	44.5 „

Alle ore 8.55: senso di ambascia respiratoria e cardiopalmo; alle ore 9.05 tremito generale ben visibile e qualche aritmia al polso (extrasistoli); nelle urine emesse nelle 24 ore (gr. 1300) si rinvengono gr. 1,90 di zucchero.

5 dicembre 1920. — Giuseppe Ver., letto n. 28, anni 23, Kg. 60. Diagnosi: Tubercolosi glandolare, apicite sinistra. *Habitus astenicus.*

Ore	Pressione arteriosa	Pulsazioni	Respiri
8,10	154	60	18
		Polinucleari neutrofili	60 %
	Gl. R. 5,934,500	Id. eosinofili	1.5 „
8,15		Id. basofili	— „
	Gl. B. 7.440	Monociti	17.5 „
		Monon. piccoli e linfociti	21 „
8,50	Iniezione di 1 mgr. di adrenalina sottocute		
8,55	173	64	22
9,—	184	68	20

Ore	Pressione arteriosa	Pulsazioni	Respiri
9,05	182	67	18
9,10	180	68	19
9,15	183	66	18
		Polinucleari neutrofili	34.5%
	Gl. R. 6,435,600	Id. eosinofili	2.5 „
Mano nell'acqua calda (40°) 9,17		Id. basofili	— „
	Gl. B. 10,540	Monociti	28.5 „
		Monon. piccoli e linfociti	34.5 „
		Polinucleari neutrofili	54 %
	Gl. R. 6,131,800	Id. eosinofili	2.5 „
9,22		Id. basofili	— „
	Gl. B. 7,440	Monociti	15.5 „
		Monon. piccoli e linfociti	28 „

Nessun disordine soggettivo. Non pallore. Non glicosuria.

7 dicembre 1920. — Primo Stef., letto n. 23, anni 46.

Diagnosi: Sifilide acquisita (nel 1917). Probabile epatite sifilitica. *Habitus astenicus.*

Ore	Pressione arteriosa	Pulsazioni	Respiri
9,—	130	68	24
		Polinucleari neutrofili	56,5%
	Gl. R. 3,701,400	Id. eosinofili	4 „
9,02		Id. basofili	— „
	Gl. B. 3,410	Monociti	13.5 „
		Monon. piccoli e linfociti	26 „
9,05	Iniezione di 1 mgr. di adrenalina sottocute		
9,10	130	70	24
9,15	135	70	26
9,20	139	76	24
9,25	140	74	24
9,30	146	76	22
		Polinucleari neutrofili	38.5%
	Gl. R. 3,800,600	Id. eosinofili	3 „
		Id. basofili	— „
Mano nell'acqua calda (40°) 9,30	Gl. B. 7,440	Monociti	15.5 „
		Monon. piccoli e linfociti	43 „
		Polinucleari neutrofili	44 %
	Gl. R. 3,665,200	Id. eosinofili	3 „
9,35		Id. basofili	— „
	Gl. B. 4,270	Monociti	11 „
		Monon. piccoli e linfociti	42 „

Alle ore 9.10 l'I. avvertì senso di cardiopalmo. Alle ore 9.30 si notò tremito ben visibile agli arti inferiori. Nelle 24 ore successive: poliuria (gr. 2400), non glicosuria.

11 dicembre 1920. — Angelo St., letto n. 8, anni 28, Kg. 70.
Diagnosi: lombaggine. Portatore di tenia. Complessione robusta.

Ore	Pressione arteriosa	Pulsazioni	Respiri
8,30	153	70	20
		Polinucleari neutrofili	64.5 %
	Gl. R. 5,531,800	Id. eosinofili	3 „
8,35		Id. basofili	— „
	Gl. B. 4,960	Monociti	7 „
		Monon. piccoli e linfociti . . .	25.5 „
9,20	Iniezione di 1 mgr. di adrenalina sottocute		
9,25	182	66	20
9,30	184	67	22
9,35	180	72	23
9,40	174	81	22
9,45	171	80	21
9,50	170	82	22
		Polinucleari neutrofili	50 %
	Gl. R. 5,549,000	Id. eosinofili	3 „
		Id. basofili	1 „
9,50 (Mano nell'acqua calda (40°))	Gl. B. 9,300	Monociti	10.5 „
		Monon. piccoli e linfociti	35,5 „
		Polinucleari neutrofili	57.5 %
9,55	Gl. R. 5,468,400	Id. eosinofili	2.5 „
		Id. basofili	0.5 „
	Gl. B. 6,200	Monociti	9.5 „
		Monon. piccoli e linfociti	30 „

Nessuna molestia soggettiva, non pallore. Non glucosio nè poliuria nelle 24 ore seguenti l'iniezione.

14 dicembre 1920. — Paolo Spar., anni 23, Kg. 60, letto n. 6.
Diagnosi: Sigmoidite da trauma. Stato di nutrizione discreto. *Habitus astenicus.*

Ore	Pressione arteriosa	Pulsazioni	Respiri
9,—	144	70	18
		Polinucleari neutrofili	49 %
	Gl. R. 4,872,200	Id. eosinofili	5 „
9,02		Id. basofili	— „
	Gl. B. 6,822	Monociti	9.5 „
		Monon. piccoli e linfociti	36.5 „
9,05	Iniezione di 1 mgr. di adrenalina sottocute		
9,10	155	60	18
9,15	163	73	17
9,20	180	74	19

Ore	Pressione arteriosa	Pulsazioni	Respiri
9.25	184	76	18
9,30	192	74	18
9.35	203	80	18
Mano nell'acqua calda (40°)		Polinucleari neutrofili	31 %
	Gl. R. 5,536,300	Id. eosinofili	2 „
		Id. basofili	— „
9,37	Gl. B. 11,780	Monociti	16 „
		Monon. piccol e linfociti	51 „
		Polinucleari neutrofili	36 %
	Gl. R. 5,110,000	Id. eosinofili	2 „
9,42		Id. basofili	0.5 „
	Gl. B. 8,000	Monociti	12.5 „
		Monon. piccoli e linfociti	49 „

Notevole pallore dell'infermo dalle 9.35 alle 9.45. Non si ebbero disordini soggettivi apprezzabili. Si constatò glucosio soltanto nelle urine emesse nelle prime 2 ore (gr. 2.7 ‰).

IV.

Esperienze su ammalati.

Anche in questo caso gli ammalati erano tenuti a letto e lontani da raffreddamenti, da emozioni e da mutamenti di posizione del corpo. Il sangue, sia prima che dopo l'adrenalina, veniva tolto dalle dita e dalle vene dell'avambraccio sempre dallo stesso lato.

10 gennaio 1921. — Leone Or., letto n. 20, anni 20, Kg. 53.500.

Diagnosi: Cistite di natura non precisata.

Ore	Pressione arteriosa	Pulsazioni	Respiri
9.—	132	76	22
		Sangue del polpastrello del dito	
		Polinucleari neutrofili	40 %
	Gl. R. 5,418,800	Id. eosinofili	4.5 „
9,02		Id. basofili	0.5 „
	Gl. B. 8,060	Monociti	17.5 „
		Monon. piccoli e linfociti	37.5 „
		Sangue della vena (avambraccio)	
		Polinucleari neutrofili	40.5 „
	Gl. R. 5,307,200	Id. eosinofili	4.5 „
,05		Id. basofili	— „
	Gl. B. 7,020	Monociti	20 „
		Monon. piccoli e linfociti	35 „
9,10	Iniezione di 1 mgr. di adrenalina sottocute		
9,12	1 2	72	20
9,14	136	80	21
9,18	143	102	22

Ore	Pressione arteriosa	Pulsazioni	Respiri
9,23	145	98	22
9,28	152	80	22
9,33	152	80	22
		Sangue del polpastrello del dito	
		Polinucleari neutrofili	36.5%
	Gl. R. 5,759,800	Id. eosinofili	4 „
9,35		Id. basofili	— „
	Gl. B. 12,400	Monociti	18,5 „
		Monon. piccoli e linfociti	41 „
		Sangue della vena (avambraccio)	
		Polinucleari neutrofili	43.5%
	Gl. R. 5,344,400	Id. eosinofili	4.5 „
9,38		Id. basofili	0.5 „
	Gl. B. 8,060	Monociti	17 „
		Monon. piccoli e linfociti	34,5 „

Nessuna molestia soggettiva. Non brividi. Non glicosuria nelle 24 ore seguenti l'iniezione. Alle ore 9.18 si notarono extrasistoli e poco dopo aritmie respiratorie del polso.

11 gennaio 1921. — Filippo Nal., letto n. 2, anni 36, Kg. 54.
Diagnosi: Neurastenia.

Ore	Pressione arteriosa	Pulsazioni	Respiri
14,40	135	64	16
		Sangue del polpastrello del dito	
		Polinucleari neutrofili	55 %
	Gl. R. 5,028,200	Id. eosinofili	2.5 „
14,42		Id. basofili	0.5 „
	Gl. B. 8,680	Monociti	9 „
		Monon. piccoli e linfociti	33 „
		Sangue della vena (avambraccio)	
		Polinucleari neutrofili	53 %
	Gl. R. 5,115,000	Id. eosinofili	2 „
14,45		Id. basofili	— „
	Gl. B. 9,920	Monociti	9.5 „
		Monon. piccoli e linfociti	35.5 „
14,54		Iniezione di 1 mgr. di adrenalina sottocute	
14,56	140	62	15
14,58	132	66	16
15,—	130	68	17
15,03	135	70	16
15,05	137	70	16
15,10	139	65	14

Ore	Pressione arteriosa	Pulsazioni	Respiri
15,15	148	66	14
15,20	146	64	13
		Sangue del polpastrello del dito	
		Polinucleari neutrofili	44 %
	Gl. R. 5,369,200	Id. eosinofoli	2.5 „
15,21		Id. basofili	— „
	Gl. B. 19,840	Monociti	15 „
		Monon. piccoli e linfoeiti	38.5 „
		Sangue della vena (avambraccio)	
		Polinucleari neutrofili	50.5%
	Gl. R. 4,826,500	Id. eosinofili	2.5 „
15,23		Id. basofili	0.5 „
	Gl. B. 11,160	Monociti	7.5 „
		Monon. piccoli e linfociti	— „

Dopo che l'esperimento fu finito l'I. si lamentò di senso di cardiopalmo mentre prima aveva accusato soltanto freddo alle estremità inferiori. Non glicosuria.

12 gennaio 1921. — Umberto Tam., letto n. 3, anni 49, Kg. 53.500.
Diagnosi: Sifilide di antica data, poliartrite cronica.

Ore	Pressione arteriosa	Pulsazioni	Respiri
9,10	154	52	16
		Sangue del polpastrello del dito	
		Polinucleari neutrofili	60 %
	Gl. R. 6.224,800	Id. eosinofili	2 „
9,12		Id. basofili	— „
	Gl. B. 17,980	Monociti	8.5 „
		Monon. piccoli e linfociti	29.5 „
		Sangue della vena (avambraccio)	
		Polinucleari neutrofili	67.5%
	Gl. R. 6,094,600	Id. eosinofili	1.5 „
9,13		Id. basofili	— „
	Gl. B. 15,500	Monociti	6 „
		Monon. piccoli e linfociti	25 „
9,22	Iniezione di 1 mgr. di adrenalina sottocute		
9,24	144	52	—
9,26	144	60	20
9,28	149	60	—
9,30	152	60	20
9,34	157	58	18
9,38	155	56	18
9,42	170	—	—

Ore	Pressione arteriosa	Pulsazioni	Respiri
9,45	156	58	—
		Sangue del polpastrello del dito	
		Polinucleari neutrofili	52.5%
	Gl. R. 6,398,400	Id. eosinofili	3 „
9,46		Id basofili	— „
	Gl. B. 25,420	Monociti	8.5 „
		Monon. piccoli e linfociti	36 „
		Sangue della vena (avambraccio)	
		Polinucleari neutrofili	62.5%
	Gl. R. 5,722.600	Id. eosinofili	1.5 „
9,48		Id. basofili	— „
	Gl. B. 16,200	Monociti	9.5 „
		Monon. piccoli e linfociti	26.5 „

Il malato non si lamentò di alcuna sofferenza, però dalle ore 9.38 alle ore 9.45 si fece sensibilmente pallido.

***

Concludendo, da queste mie ricerche risulta:

1° Il sangue capillare nelle orecchie del cane mostra un forte aumento di globuli bianchi senza che nel periodo precedente si sia verificato alcun aumento di leucociti nel sangue tolto a più riprese dalle vene spleniche, chè anzi quivi si è constatato sempre una diminuzione progressiva dei globuli rossi e dei globuli bianchi.

2° L'aumento dei leucociti nei capillari delle orecchie del cane non è preceduto da un aumento di globuli bianchi nella linfa fluente dal dotto toracico.

3° Il bagno caldo di una mano (per 5 minuti a 40°) fa diminuire di molto o scomparire del tutto la leucocitosi adrenalinica.

4° Mentre nei capillari delle dita si ha un fortissimo aumento di leucociti, nelle vene corrispondenti questo aumento non si verifica punto.

Questi dati di fatto dimostrano in modo perentorio che i mutamenti sanguigni, i quali intervengono nel sangue capillare dopo un'iniezione di adrenalina, derivano da modificazioni circolatorie locali e non da modificazioni di tutta la massa sanguigna.

E con questo concetto si spiegano facilmente tutti quei fenomeni che non riescono chiari neppure ricorrendo a numerose ipotesi.

I mutamenti sanguigni possono essere lievissimi in seguito all'iniezione sottocutanea di adrenalina, anche in persone sane, allorquando l'esame sia fatto in un periodo nel quale l'adrenalina non abbia ancora agito sulla musculatura dei vasellini periferici, o quando l'adrenalina stessa non sia stata iniettata in dose sufficiente.

Infatti alcuni individui reagiscono tardivamente all'adrenalina e altri non reagiscono affatto alla dose di un milligrammo.

Forse a una di queste cause si può attribuire l'esito negativo di alcune prove.

Io adunque tengo fermo il concetto che l'aumento dei globuli rossi e quello molto maggiore dei globuli bianchi dipenda dalle modificazioni circolatorie indotte dall'impicciolimento del lume dei piccoli vasi e dei capillari.

Che la spremitura degli organi addominali possa dar luogo ad un aumento di globuli rossi e bianchi nel circolo generale, quando in questi stessi organi esista una notevole stasi, io non nego, ma anche in questi casi l'aumento che si osserva nei capillari periferici deve essere ascritto in gran parte ai cambiamenti del circolo capillare.

Non mi nascondo che riesce difficile dimostrare da che cosa derivi l'aumento dei linfociti molto maggiore in confronto alle altre cellule, ma questo non toglie nulla all'affermazione precedente.

Mi propongo di proseguire le indagini per giungere ad una spiegazione soddisfacente di quest'ultimo fatto, ma fin d'ora penso che le proprietà stesse degli elementi sanguigni (peso specifico, viscosità, ecc.) siano quelle che determinano la loro speciale distribuzione nelle regioni capillari in cui il circolo è profondamente alterato per l'azione dell'adrenalina.

A conforto di questa ipotesi possono ricordarsi le modificazioni sanguigne che intervengono nei capillari e nelle vene. E più specialmente sono da prendere in considerazione i mutamenti delle formule leucocitarie che avvengono in senso inverso a seconda che si tratti di capillari o di vene: nel primo caso si ha aumento percentuale dei monucleari e diminuzione di neutrofili, nel secondo caso si ha invece aumento relativo dei neutrofili e diminuzione dei monucleari.

LETTERATURA.

1. ABL. *Adrenalinwirkung bei Milztumor*. Münch. Med. Woch., n. 51, 1914. (Aertztlichen Verein in Frankfurth a/M., 2 novembre 1914).
2. A. SANGUINETTI. Comunicazione alla Società Medica di Bologna il 4 marzo 1915. Bollettino per le Scienze mediche, 1915.
3. FREY. Zeitschr. f. exp. Med., Bd. 3, 1914.
4. SIEIGER. Correspondenzblatt f. Schweizer Aerzte, 1918, 6.
5. KREUTER. Ztbl. f. Chir., 1914. — Arch. f. Chir., 1915. — Zeitschrf. f. ex. Path., 1914. (dal Naegeli).
6. OEHME. Ueber die diagnostische Verwendung, ecc. — Deutsches Arch. f. Klin. Med. Bd. 122, 1917.
7. NAEGELI. Blutkrankeiten und Blutdiagnostik, 1919.
8. BERTELLI, FALTA und SCHWEEGER. *Ueber die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Ueber Chemiotaxis*. Zeitschr. f. Klin. Med., 1910. Bd. 71.
9. SCHWENKER und SCHLECHT. Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. 76, Hf. 1-2, 1912.
10. SKORCEWSKI und WASSERBERG. Zeitschr. f. ex. Path., 1912.
11. FREY, l. c.
12. ASCHENHEIM. Zeitschr. f. Kinderheilkunde, 1914.
13. SCHENK. Deutsche Med. Woch., n. 43, 1920.
14. SCHENK. Mediz. Klinik, n. 11-13, 1920.
15. NAEGELI, l. c.
16. LEPINE. Comptes Rend. de la Soc. de Biol., 1902.
17. FUELLES, citato da Ferrannini. Riforma Medica, 1914.
18. ELLERMANN u. ERLANDSEN. Arch. f. ex. Path. u. Pharm., 1911.
19. YÖRGENSEN. Zeitschr. f. Klin. Med., 1920, Hf. 3-4.
20. ROVIGHI. *Influenza della temperatura del corpo sulla leucocitosi*. Archivio Italiano di Clinica medica, 1893.

21. WINTERNITZ. *Ueber Leucocytose nach Kälteeinwirkung.* Zentralblatt. f. Innere Med., 1893, n. 9.
22. WINTERNITZ. *Neue Untersuchungen, etc.* Zentralblatt f. Innere Med., 1893, n. 49.
23. GRAWITZ. Klinisch-experimentelle Blutuntersuchungen. Zeitschr. f. Kl. Med., Bd. XXI-XXII, 1892-1893.
24. KNÖPFELMACHER. *Ueber vasomotorische, etc.* Wiener Klin. Woch., 1893.
25. POGGI. *Sul valore clinico dell'enumerazione dei globuli del sangue.* Policlinico, Sezione Medica, n. 5-6, 1895.
26. BREITENSTEIN. *Beiträge zur Kenntniss, etc.* Arch. f. ex. Path., 1896.
27. LÖWY. *Ueber Veränderungen des Blutes durch, etc.* Berl. Klin. Woch., 1896, n. 41.
28. COHNSTEIN u. ZUNTZ. Pflüger' s. Arch., 1888, Bd. 42.
29. FRIEDLÄNDER. *Ueber Veränderungen der Zusammensetzung, etc.* Verh. des Congr. f. Inn. Med., 1897 (da Becker).
30. STRASSER. *Die Wirkung der Hydrotherapie auf Kreislauf u. Blut.* W. M. W., 1899, n. 12.
31. BECKER. Deutsches Arch. f. Klin. Med., Bd. 70, 1901.
32 LAQUEUR u. LÖWENTHAL. *Ueber Einfl. d. Blutzusam. durch lok. hydroth. Prozeduren* Zeitschr. f. diät. u. phys. Ther., 1902, Bd. 6 (da Rovighi e Secchi).
33. SCHWENHENBECKER u. SIEGEL. Deutsches Arch. f. Klin. Med., 1908, Bd. 92, Hf. 3-4.
34. ROVIGHI e SECCHI. Riforma Medica, 1914, n. 23.
35. BOGENDÖRFER u. NONNENBRUCH. Deutsches Arch. f. Klin. Med., Bd. 133, Hf. 5-6.

II.

OSPEDALE CIVILE DI CUNEO

Su due casi di leucemia acuta

per il dott. P. F. ZUCCOLA, primario e docente.

OSSERVAZIONE I. — Enrico Bar., anni 43, meccanico (28 aprile-3 maggio). — Nulla nel gentilizio. Pneumonite a 13 anni, a 15 disturbi a carico dell'apparato digerente di natura imprecisata; reumatismo articolare a 16, 17 e 18 anni guarito senza complicazioni cardiache. Non ebbe lue, è modico bevitore e fumatore. Ammogliato con prole sana, la moglie ebbe un aborto. La malattia attuale daterebbe da un paio di mesi circa con sintomi di progressiva anemizzazione e adinamia. Un mese fa avvertì improvvisamente vivi dolori nel territorio dei nervi cranici in corrispondenza delle ultime vertebre dorsali e dei nervi sciatici, dolori che durarono una settimana circa; due o tre giorni dopo il primo attacco il p. ne ebbe un secondo a carattere e localizzazione identica durato circa 12 ore. All'atto della sua entrata all'Ospedale avverte solo dolori retrosternali spontanei e che si esacerbano colla pressione. Da una settimana circa ha abbondanti e frequenti epistassi, inoltre ha avvertito tumefazione e dolorabilità delle ghiandole sottomascellari. Da una quindicina di giorni febbre notevolmente alta a carattere continuo, iniziatasi con forti brividi.

Esame obiettivo. — Colorito della cute e delle mucose pallidissimo; masse muscolari flaccide, cute sollevabile in pieghe, asciutta, numerose petecchie sparse su tutto il corpo.

Tonsille notevolmente ingrossate specie a destra ove si nota come un escara, qualche emorragia sulla volta palatina.

Nulla di particolare all'apparato respiratorio. *Cuore* in limiti, all'ascoltazione primo tono alla punta impuro, leggermente accentuato il secondo sulla polmonare, normali i toni sugli altri focolai. Soffio venoso anemico sulle giugulari.

Addome trattabile indolente. *Fegato* in alto al margine inferiore della VI. in basso due dita al disotto dell'arco, palpabile, liscio, regolare, di consistenza più molle della norma. *Milza* in alto al margine inferiore della VI, anteriormente all'ascellare anteriore, il margine inferiore non si può delimitare nè palpare.

Sistema linfatico. — Nella regione sottomascellare sinistra si palpano ghiandole della grossezza di una mandorla, dure, mobili, leggermente dolenti, altre ghiandole più grandi della norma si palpano in corrispondenza della regione sottomentoniera. Micropoliadenia cervicale. Numerose ghiandole di varia grandezza nei cavi ascellari, alle regioni inguinali, nel triangolo dello Scarpa. Non ingrandite le ghiandole epitrocleari.

Durante il tempo di degenza all'ospedale (24 aprile-3 maggio) l'a. ebbe sempre febbre oscillante fra i 38°.8-40°.9. Non si ripeterono più le epistassi, però fatti emorragici cutanei furono sempre imponenti e facilmente provocabili anche con traumi leggerissimi (il semplice sfregamento di un lapis o dell'unghia).

Nel succo gastrico traccie di HCl. libero (acidità totale = 0.49 di HCl.). Durante il breve decorso della malattia le ghiandole linfatiche non si modificarono nel loro volume, nè variazioni apprezzabili si notarono a carico del fegato e della milza.

Orine D 1024-1027, acide, tracce d'albumina, non zucchero, urea 11.7 ‰, nulla di particolare nel sedimento. Feci diarroiche contenenti sangue.

Gli esami del sangue ripetuti giornalmente diedero i seguenti risultati:

28 aprile. — Emometria 50-55; Glob. rossi 2,100,000; Gl. bianchi 27,000; Val. glob. 1.09.

29 aprile. — Emometria 45; Glob. rossi 2,000,000; Glob. bianchi 20,000; Val. glob. 1.

30 aprile. — Emometria 40-45; Glob. rossi 1,970,000; Glob. bianchi 10,000; Val. glob. 1.09.

1° maggio. — Emometria 35; Glob. rossi 2,100,000; Glob. bianchi 10,000; Val. glob. 0.9.

3 maggio. — Emometria 25; Glob. rossi 1,180,000; Glob. bianchi 8,400; Val. glob. 1.09.

Il reperto microscopico non ha mai subìto variazioni apprezzabili.

All'esame dei preparati colorati rilevasi: emazie piuttosto pallide, anisocitosi di alto grado con prevalenza di grossi macrociti parecchi dei quali ipercromatici, spiccatissima poichilocitosi, rari globuli policromatofili, qualche altro con granulazioni basofili. Non elementi nucleati.

Per quanto riguarda gli elementi della serie bianca si rileva la grande maggioranza essere costituita da elementi ad abito linfoide; prevalentemente cellule primitive indifferenziate ossia emocitoblasti (Ferrata) e linfoidociti (Pappenheim), con prevalenza dei tipici macro- e meso-emocitoblasti ed in assai minor numero dei micro-emocitoblasti, rispettivamente nella proporzione del 48 %, del 28 %, e del 14 %; la restante percentuale andando divisa fra i polinucleati neutrofili (6 %) ed i linfociti (4 %).

Mancano le forme granulocitiche nei loro vari gradi di sviluppo.

Il reperto ematologico risulta essere così quello caratteristico della leucemia acuta indifferenziata o a cellule embrionali (secondo gli AA. francesi) o emocitoblastica (secondo Castellino e Ferrata).

Le culture del sangue praticate a più riprese hanno dato sempre luogo allo sviluppo in cultura pura di uno streptococco. La reazione di Wassermann fu negativa.

Autopsia (eseguita 6 ore dopo la morte). *Capo*: intensa anemia delle meningi con qualche piccola emorragia puntiforme; seni ripieni di sangue pallido fluido; massa cerebrale uniformemente pallida ed edematosa; nulla ai nuclei della base; plessi coroidei con qualche focolaio emorragico.

Apparato respiratorio: cavi pleurici con liquido siero-emorragico; numerose emorragie puntiformi sulla pleura viscerale e parietale; trachea e bronchi con mucosa iperemica; ipostasi alle due basi ed edema acuto diffuso.

Apparato cardio-vascolare: qualche macchia emorragica sul pericardio parietale e viscerale; liquido pericardico un po' più abbondante della norma; miocardio flaccido, pallido, nulla all'apparato valvolare; sangue fluido nelle cavità.

Addome: grande omento normale; anse intestinali modicamente distese da gas con qualche piccola emorragia sulla sierosa. *Fegato*: volume normale pallido di consistenza inferiore alla norma, capsula liscia, alla sezione poco

evidente la struttura lobulare, non si notano noduli od infiltrazioni leucemiche; cistifellea modicamente distesa da bile fluida, poco densa. *Pancreas* pallido apparentemente di struttura normale. *Milza* leggermente ingrandita di forma normale ma di consistenza leggermente aumentata, capsula fortemente inspessita opaca dura; al taglio la colorazione appare un po' più pallida della norma, la struttura follicolare è ovunque scomparsa ed appena distinta in alcune zone ristrette. I *reni* hanno volume normale e consistenza inferiore alla norma; sostanza corticale e midollare pallida, qualche punto emorragico; macroscopicamente non si notano noduli neoformati.

Sistema linfatico. — Le tonsille sono ingrandite specie la destra, ricche di polpa con qualche zona emorragica; tumefatte sono tutte quelle del collo particolarmente quelle sottomascellari, numerose ed ingrossate le ascellari, le peribronchiali e quelle inguinali, quelle del mesenterio non hanno assunto uno sviluppo di molto superiore alla norma. Tutte sono ben delimitate dalla capsula indipendenti fra di loro, non aderiscono nè alla cute nè ai tessuti circostanti, solo le sottomascellari presentano qualche aderenza fra loro come se stessero per fondersi. La consistenza loro non è aumentata, in alcuni punti presentano come dei focolai di rammollimento; la superficie di sezione è di colore grigio-rosea, in alcuni punti rosso-bruna per l'esistenza di piccole emorragie.

Midollo osseo macroscopicamente non ha un aspetto diverso dal solito.

Reperto microscopico. — *Ghiandole linfatiche*: il reperto non è identico in tutte. In alcune, non numerose ed in alcuni punti soltanto, la struttura normale resta integra; in genere le alterazioni sono a carico dei follicoli: alcuni sono costituiti da elementi linfoidi, altri al contrario presentano centralmente come un processo di rarefazione con elementi in evidente stato degenerativo con nuclei in preda a fenomeni di carioressi e di cariolisi. Tutti hanno un volume superiore alla norma, comprimono i seni venosi mentre i centri germinativi sono invasi da un tessuto in preda ad attiva proliferazione che invade attraverso i cordoni follicolari i seni e le trabecole connettivali, di modo che in alcune zone l'organo ha perduto la sua struttura normale ed assunto un aspetto uniforme. Fra gli elementi predominano gli emocitoblasti tipici a protoplasma basofilo privo di granulazioni, con nucleo provvisto di nucleoli, leptocromatico; sono rari i linfoblasti, gli esistenti hanno un protoplasma poco omogeneo con nucleo ancora nucleolato, rari sono pure i prolinfociti con scarso protoplasma basofilo, con nucleo fortemente colorato formato da voluminoso ammasso di cromatina. Mancano le forme granulocitiche.

Midollo osseo è tutto invaso da un tessuto citogeno emocitoblastico con soppressione completa degli elementi cellulari differenziati e maturi. Si riscontrano tutti i tipi dell'emocitoblasto: macro, meso e microcitico, con protoplasma basofilo privo di granuli a nucleo unico a fine reticolo lepto-cromatico e fornito di nucleoli. Accanto a questi si riscontrano non poche cellule di Rieder (emocitoblasti patologici con caratteri teratologici per alterato processo evolutivo - Di Guglielmo).

Milza: il tessuto che in alcuni punti ha invaso in altri tende ad invadere quello normale è costituito in prevalenza da emocitoblasti tanto abbondanti che in alcuni punti determinano come una vera ipertrofia del follicolo, in quelli adiacenti al contrario atrofia.

Fegato presenta una struttura normale solo qua e là qualche minuto accumulo di emocitoblasti senza che si possa parlare della costituzione di veri emocitoblastomi.

Reperto analogo si riscontra nei *reni;* nell'intestino in corrispondenza dei follicoli di Payer, manca nelle capsule surrenali e nelle pareti vasali.

Il germe isolato dal sangue iniettato nei comuni animali di laboratorio sottocute ed anche per via endovenosa non ha dato luogo a modificazioni apprezzabili nel reperto ematologico.

OSSERVAZIONE II. — Giuseppe Mar., anni 18 (17-21 settembre). — Nulla nel gentilizio; soffrì di tifo all'età di anni 15. La presente malattia daterebbe da circa due settimane quantunque a detta dei famigliari e del paziente stesso da parecchio egli soffrisse di disturbi non ben definiti; avvertiva difatti debolezza e facile stanchezza nel lavoro, qualche volta cefalea e disappetenza.

Venti giorni prima della sua entrata all'ospedale ebbe epistassi abbondantissima per cui dovette essere ricoverato all'ospedale, notò il sangue essere fluido e chiaro, quasi contemporaneamente comparvero emorragie gengivali e petecchie sulle varie parti del corpo. Sette giorni dopo la prima ebbe una seconda epistassi pure abbondante con sangue altrettanto chiaro ed acquoso. All'inizio della malattia non ebbe febbre, questa comparve in decima giornata circa preceduta da intenso brivido e raggiunse subito i 40° mantenendo un carattere continuo remittente fino all'esito letale.

Esame obiettivo. — Pallore intenso della cute e delle mucose, abbondanti emorragie puntiformi su tutta la superficie del corpo; leggeri edemi pretibiali; gengivite emorragica; tonsille ingrossate indolenti.

Nulla all'apparato respiratorio. *Cuore* in limiti: all'ascoltazione della punta primo tono debole accompagnato da soffio sistolico dolce con massimo d'intensità alla base, non accentuato il 2° sulla polmonare. Rumori sistolici sulle giugulari.

Addome trattabile indolente, non tracce di versamento. *Fegato*: marg. sup. alla VI, marg. inf. un dito al disotto dell'arco non palpabile. *Milza* marg. sup. alla VII, marg. ant. sull'ascellare ant.; marg. inf. all'arco; polo inf. palpabile due dita al di sotto dell'arco, di consistenza inferiore alla norma.

Sistema linfatico periferico di sviluppo normale.

Orine indifferenti.

Esame del sangue:

17 settembre. — Emometria 60-65; Glob. rossi 3,150,000; Glob. bianchi 21,000; Val. Glob. 0,9.

18 settembre. — Emometria 55-60; Globuli rossi 3,400,000; Globuli bianchi 15,000; Valore globulare 0,9.

19 settembre. — Emometria 45-50; Globuli rossi 2,900,000; globuli bianchi 11,000; Valore globulare 0,9.

20 settembre. — Emometria 40-45; Globuli rossi 1,750.000; Globuli bianchi 14,000; Valore globulare 1.

Formula leucocitaria:

Emocitoblasti	19	12	6	4
Mieloblasti	28	21	24	26
Promielociti	15	22	12	21
Mielociti	22	22	26	20
Metamielociti	5	4	19	16
Polinucleati	17	8	4	5
Linfociti	6	8	4	4
Monociti	1	2	1	2
Cellule del Rieder	1	1	2	1
Cellule del Turck	1	0	2	1

All'esame microscopico dei preparati per striscio si riscontra scarsa poichilocitosi, non anisocitosi, qualche elemento nucleato (0,2 %) esclusivamente normoblasti; eritroblasti orto- e policromatici; eritrociti con corpi di Jolli e di Cabot, qualche punteggiato, non megaloblasti.

I mielociti, i metamielociti ed i polinucleati appartengono alla varietà neutrofila, mancano gli eosinofili ed i basofili.

Le culture del sangue ripetute tanto in mezzi aerobici che anaerobici hanno dato luogo allo sviluppo in cultura pura di un bacillo gasogeno che per caratteri morfologici e culturali venne identificato con quello *capsulatus di Pfeiffer*.

La reazione di Wassermann riescì negativa.

Reperto necroscopico. Pallore estremo della cute, abbondanti petecchie e suffusioni emorragiche. Capo: sangue dei seni fluido; meningi pallide con abbondanti emorragie tanto sulla dura quanto sulla pia, massa cerebrale edematosa uniformemente pallida, non emorragie parenchimali.

Torace. Discreta quantità di liquido emorragico nei cavi pleurici, abbondanti piccole emorragie sulla pleura parietale e viscerale. Polmoni aerati, emorragie parenchimali ed edema recente. Cuore: liquido pericardico più abbondante della norma, pericardio viscerale e parietale con abbondanti, piccole emorragie. Miocardio flaccido, pallido, cavità ripiene di sangue fluido spumoso, gorgogliante; piccole, numerosissime emorragie su tutto l'endocardio, ostii integri.

Addome: liquido libero in modica quantità, qualche piccola emorragia sulle sierose. *Milza* assai più grande della norma, globosa, lunghezza 38 cm. larghezza 27 cm. spessore 21 cm. crepitante al tatto. Perisplenio inspessito con punti emorragici. Al taglio si ha l'impressione di sezionare un polmone, essa crepita e la superficie dà l'aspetto di una spugna: alla spremitura fuoriesce abbondante gas misto a sangue fluido, macroscopicamente la sua struttura non sembra molto conservata. *Fegato* pallido flaccido con emorragie sul periepate, al taglio è pallidissimo con struttura ben conservata, colla spremitura si provoca la fuoriuscita di abbondantissime minute bolle di gas e di sangue schiumoso. Cistifellea modicamente distesa da bile poco intensamente colorata. Reni pallidi, flaccidi, capsula svolgibile; al taglio pallore della sostanza corticale e midollare con evidenti striature giallastre della corticale; dai piccoli vasi beanti fuoriescono sangue e bollicine di gas. Stomaco vuoto, emorragie puntiformi della mucosa abbondantissime in corrispondenza della grande curvatura. Intestino ripieno di muco tinto in rosso, follicoli del Payer tumidi, qualche erosione emorragica lungo il tenue, abbondanti nella porzione terminale di questo e nel colon ascendente.

Sistema linfatico. — *Ghiandole cervicali* ed *ascellari* più grandi della norma, ben evidenti ed ingrossate le gh. mesenteriali; alla sezione conservano tutte un aspetto normale.

Reperto microscopico. — *Ghiandole linfatiche*. — La nota fondamentale è rappresentata dalla proliferazione di un tessuto citogeno formato da abbondanti cellule primordiali indifferenti con tutti i caratteri degli emocitoblasti ma con manifesto e preponderante orientamento granulocitico; di più si nota la rarefazione e la scomparsa dei linfoblasti di quegli elementi cioè che normalmente costituiscono i follicoli. Con ciò non ovunque la struttura normale dell'organo è del tutto scomparsa: in alcuni punti gli elementi proprii di esso sono conservati, hanno però un protoplasma meno basofilo della norma fornito di nuclei e di nucleoli ma con una struttura meno omogenea per un evidente processo di picnosi, così vi sono dei prolinfociti con protoplasma basofilo più scarso della norma, con nucleo fortemente colorato e formato da grossi accumuli di cromatina.

Il reperto parla per una vera e propria trasformazione mieloide dell'apparato linfatico. Ove detta trasformazione è iniziale non ho potuto riconoscere l'inizio primo della lesione localizzata nei follicoli avere per centro un vaso sanguigno, poichè detta trasformazione ho potuto sorprendere anche nei seni linfatici periferici. Può così pensarsi che il tessuto mieloide oltre che originarsi dal tessuto perivasale possa ancora trarre la sua origine dalle grosse cellule linfoidi delle ghiandole.

Midollo osseo. — Non presenta un quadro sostanzialmente dissimile da quello normale, solo una più intensa proliferazione di tutti gli elementi della serie midollare: abbondanti sono gli emocitoblasti, ancor più numerosi i mieloblasti. alcuni con nucleo ancora emocitoblastico, altri con granuli azzurrofili, altri infine con nucleo identico a quello dei mielociti. Abbondantissimi sono i promielociti, i mielociti ed i metamielociti, scarsissimi i granulociti polinucleati. Fra tutti predominano gli elementi a granulazioni neutrofili. Fra gli elementi della serie rossa si riscontrano eritrociti maturi, o policromasici o con granulazioni basofili, altri con corpi di Jolly e di Cabot; normo- e megaloblasti sia basofili che policromasici.

Milza. Limitatissime porzioni della milza sono possibili di proficue osservazioni: ove ciò è possibile il tessuto proprio di essa si dimostra in preda ad intensa metaplasia mieloide per la sostituzione del normale con tessuto essenzialmente granulocitogeno costituito da emocitoblasti, mieloblasti, promielociti e mielociti.

Qualche raro mieloma venne riscontrato nel rene e nel fegato.

Dati i caratteri clinici ed anatomo-patologici notati nei casi descritti noi ci troviamo di fronte a due casi di leucemia acuta, la prima a carattere emocitoblastico e l'altra a carattere granulocitico.

Nella prima gli emocitoblasti hanno perduto l'orientamento mieloblastico colpiti per ragioni a noi ignote nella loro capacità a ulteriormente e normalmente differenziarsi. Se non che abbiamo notato che nelle ghiandole linfatiche si riscontra una vera atrofia dei follicoli con un loro scompaginamento ed una loro invasione da parte del processo morboso, nel qual caso se pure non vuolsi ammettere che le cellule proprie dei follicoli perduta la loro capacità linfoblastica si siano uniformate al tipo cellulare predominante, si può pensare che esse si siano trasformate in emocitoblasti incapaci alla loro volta e pur essi di una ulteriore trasformazione, ma con tendenza ad estendersi anche al tessuto perifollicolare. In altre parole gli emocitoblasti dei follicoli non si orienterebbero verso la serie linfoblastica, ma si manterrebbero allo stato indifferente quali possono essere gli emocitoblasti tipo.

Non altrimenti per quanto riguarda la seconda osservazione: in questa si ha in tutti gli organi ematopoietici una sovrapposizione al normale di un tessuto citogeno mieloblastico per la ragione che gli emocitoblasti si orientano verso tale forma, conseguentemente una infiltrazione graduale di tutti i follicoli con atrofia e scomparsa degli elementi che normalmente li costituiscono.

In ogni modo sia nell'un caso che nell'altro gli elementi fondamentali del tessuto che normalmente si specializzano verso il sistema mieloide o linfadenoide hanno perduto ogni loro potere di differenziamento. Quando tale difetto è stato assoluto (Osservazione I) allora l'emocitoblasto costituisce o sostituisce tutto il tessuto ematopoietico sia anatomicamente che funzionalmente: incapace di ogni ulteriore orientamento acquista un'attività di proliferazione tumultuaria ed illimitata. Quando esso è relativo (Osservazione II) non perde ogni suo potere citoematogeno ma unicamente la sua funzionalità differenziale limitandosi ad un orientamento mieloblastico o linfoblastico: nel primo caso gli emocitoblasti conservano od assumono una funzione mieloblastica anche nei tessuti che normalmente non l'hanno, nel secondo invece assumono una funzione preponderante linfoblastica anche quando sono localizzati in organi mieloidi.

Si dovrebbe perciò pensare ad un'iperplasia generalizzata del tessuto ematopoietico emocitoblastico o linfoblastico funzionalmente insufficente in via assoluta o relativa nella sua funzione citoematogena, nel senso che esso perde ogni suo potere di evoluzione quando non viene a mancare rispettivamente l'orientamento linfocitario o quello mielocitario.

I casi osservati si prestano ancora a qualche ulteriore osservazione riguardo all'eziologia della forma tenuto conto che tanto nell'un paziente quanto nell'altro poterono essere isolati in vita colle culture del sangue, ed a parecchie riprese, dei germi in cultura pura. Il qual reperto ci induce ad accennare almeno al momento eziologico della leucemia acuta.

Nella fattispecie non possiamo esimerci dal citare almeno la presunta importanza di alcune note morfologiche come fattori predisponenti (De Giovanni, Castellino, Galdi, Viola, Paltauf, Pribram, Stein, Bartel, Flammer, ecc.), se non che tali momenti, eziologicamente parlando, sono ancor troppo

vaghi ed imprecisi perchè si debba loro dare soverchia importanza ed ancora perchè non si possono confondere certi stati leucemoidi infettivi con la vera leucemia se bene qualche autore pensi ad una vera costituzione mieloide allo stato potenziale nell'individuo sano, che si sviluppa in condizioni di morbosità (Martelli).

Neppure per ora si può vedere una grande importanza nell'età e nel sesso o nei traumatismi (ricorderò un caso da me descritto in cui la malattia esplose in seguito ad un grave strapazzo). Una maggiore ne ha certamente la teoria infettiva — parassitaria o microbica — ed i reperti in proposito sono veramente abbondanti: citerò solo l'*amoeba leucaemiae* nelle sue varietà *magna, parva, vivax* (Loewit, Türck), certe speciali formazioni (vacuoli, granuli, bastoncini); nucleari o protoplasmatiche (Auer, Jockmann, Pappenheim, Hirschfeld, Foà, Kurloff, Ferrata); la presenza di spirocheti (Proescher, White) e di altri germi ancora: di streptococchi (Jeanselme, Maffucci, Sternberg, Eppenstein, Holst), di stafilococchi (Ziegler, Jochmann, Millard, Herz, Picot), di diplococchi (Ferrata, Ollino), del b. di Koch (Hirschfeld, Coley), del colibacillo (Sabrazès, Fraenkel), del pneumobacillo (Bianchi), ecc.

Se non che le ulteriori ricerche hanno dimostrato che più nessuna importanza hanno le forme supposte parassitarie, mentre più abbondanti reperti parlano in favore della teoria microbica; tanto che da qualche A. la leuc. ac. venne ritenuta più che una entità morbosa a sè, una sindrome ematica di diverse malattie infettive (forme leucemiche in casi di scarlattina: Steinberg; in casi di uremia: Ricca-Barberis; in casi di infezioni tubercolari: Dominici, Lüdke; e sifilitiche: Pende; in seguito a ripetuti salassi o ad iniezioni di tossine a piccole dosi (Dominici, Pende, Lüdke). Difatti tenuto conto del modo di insorgere, del decorso dei sintomi clinici e dei reperti anatomici la leucemia acuta ha molti caratteri comuni con una malattia infettiva a decorso acutissimo le cui lesioni precipue sono a carico del tessuto omopoietico appunto per una particolare sua predisposizione in alcuni individui a stimoli non specifici o tossici.

La teoria è indubbiamente allettante nè così a priori da rigettarsi tanto per la considerazione che la forma acuta verrebbe in tal modo ad essere staccata dalla forma cronica poichè anche questa può essere conseguenza di una forma tossica od infettiva; ma ancora perchè nelle forme infettive non si può parlare di processo leucemico, ma piuttosto leucemoide e perchè la forma acuta fa parte delle affezioni iperplastiche sistematizzate del tessuto ematopoietico.

Per tali motivi i reperti batteriologici vanno piuttosto interpretati come associazioni batteriche, come infezioni secondarie, alcune volte, se non sempre, come infezioni preagoniche anche per i falliti tentativi di trasmissione della malattia coi vari germi isolati (Ferrata, Martelli, Rubinato, Masetti, Schupfer, ecc.). Nel qual caso occorre piuttosto ammettere l'eventualità di una infezione specifica non rilevabile coi comuni mezzi di esame (Banti, Arnsperger, Obrostzow, Ellermann, Bang, ecc.), ma che in qualche caso può dare luogo anche a vere epidemie (casi di Arnsperger) o ad auto-inoculazioni (Obrotzow) riscontrandosi in ciò qualche analogia colla leucemia di certi animali (polli) sicuramente trasmettibile (Ellermann, Bang).

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DIMOSTRATIVA
E DI CLINICA MEDICA PROPEDEUTICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI TORINO.
Direttore Prof. A. CECONI

Anemia perniciosa e malaria

per la sig.na dott.ssa MARIA CODA.

Ben pochi sono i capitoli della patologia umana che si possono dire completi così da soddisfare sotto tutti i punti di vista. Qui troviamo ora insufficienti le notizie eziologiche, là imprecisa e discutibile la concezione patogenetica, quì ancora incerto il significato di taluni sintomi e indeciso il confine del quadro clinico, là infine dubbi ed incertezze circa la posizione nosologica che al medesimo va assegnata, se di malattia vera e propria o di sindrome.

Nella ematologia in cotesto riguardo il capitolo dell'anemia p. pr. più di ogni altro si mostra forse il meno provvisto di nozioni precise e sicure e perciò apparisce, anche uno dei più movimentati per copia di affermazioni controverse e di ipotesi in attesa di conferma.

E in verità in pochi altri come in questo si è esercitata assidua e tenace la ricerca del laboratorio e l'osservazione clinica, senza che per questo s'intraveda una sua sistemazione definitiva, essendo ancora gli AA. discordi sull'estensione che va riconosciuta al quadro clinico della malattia e sull'importanza che deve essere assegnata al reperto ematologico della medesima, nè tutti essendo convinti di avere da fare con una unità clinica autonoma e indipendente, o non invece con una sindrome legata a cause svariate, come complicazione o successione morbosa di altre malattie meglio individualizzate. Contribuiscono di certo in maniera particolare a cotesto stato di indecisione di giudizio le incertezze in cui ci troviamo circa le cause della malattia, meglio dirò, circa gli apprezzamenti che possono essere fatti sulle cause diverse che sono ricordate e ammesse con maggiore o minore giustificazione nella determinazione della medesima. Fra le medesime troviamo anzitutto un parassita, il botriocefalus latus, poi la gravidanza in un numero di casi certo molto minore di quanto non si ammetteva in passato, la sifilide in casi rarissimi, almeno a giudicare dalla letteratura in proposito, poi una folla di altri elementi sulla cui importanza molto si è discusso e si può ancora discutere, disturbi gastrointestinali (autointossicazioni?), emorragie croniche, alimentazione insufficiente e inadatta, la stipsi cronica, le cattive condizioni igieniche, il saturnismo cronico, i tumori delle ossa, il cancro, la cronica nefrite, ecc. Si tratta, come di leggeri si comprende, di elementi eziologici tutt'altro che eccezionali o rari, anzi comuni, escluso il botriocefalo per determinate regioni, i quali soltanto in taluni soggetti, relativamente molto rari, indurrebbero il quadro morboso dell'anemia p. p. con un meccanismo patogenetico, vario da caso a caso, ma identico nelle conseguenze, la produzione di sostanze tossiche che agiscono sul sangue circolante e sul midollo delle ossa a un tempo e son causa di emolisi nel primo e di una reazione a tipo embrionale nel secondo.

Questa della rarità relativa dei casi di fronte alla grande frequenza e in parte anche alla grande banalità delle cause, è già una questione che complica alquanto la interpretazione della patogenesi e della eziologia della forma morbosa. La classificazione dei casi relativi in due gruppi, uno dei quali destinato ai casi a eziologia nota (anemia p. p. sintomatica), l'altro ai casi in cui la causa rimane sconosciuta (anemia p. p. criptogenetica) e la convinzione dimostrata da qualche A. che nei due gruppi la malattia, massime per gli esiti, dimostra particolarità tali da rappresentare senz'altro forme morbose diverse, si può considerare come legittima, perchè risponde alla necessità, e meglio diremo, alla opportunità del momento, tuttavia forse non definitiva.

Difatti se è vero che la nozione esatta della causa in taluni casi e la rimozione della medesima può indurre la guarigione definitiva, cioè senza ricadute, non possiamo escludere che anche nei casi che chiamiamo criptogenetici e che non guariscono, un risultato ugualmente favorevole si potrà avere il giorno in cui la causa che ora ci sfugge sarà nota e potrà essere efficacemente combattuta.

È dunque probabile che la distinzione abbia una importanza puramente momentanea, il progresso nelle nostre nozioni circa la causa della malattia dovendo portare fatalmente a fondere insieme tutti i casi nei quali del resto, tolte quelle che si riferiscono agli esiti prima ricordati e che non sono tuttavia rigorosamente assolute e indeclinabili, non esistono differenze cliniche palesi e sostanziali.

Certamente nella valutazione dell'importanza delle cause che abbiamo veduto essere non poche, ha valore decisivo il fatto che rimossa comunque la causa, la malattia guarisce. Qui un rapporto diretto da causa ad effetto non può essere negato, perchè patente. Una tale eventualità è tuttavia relativamente rara; essa a volte può essere posta in rapporto col caso singolo piuttosto che con una determinata causa. Difatti non tutti i casi di anemia p. da botriocefalo guariscono con l'allontanamento del parassita; in qualche caso è stata osservata, dopo un miglioramento non a torto ritenuto come indizio di guarigione, la recidiva, senza che si fosse rinnovata l'infezione da parte del parassita. Nè tutti i casi di anemia p. p. da gravidanza guariscono una volta avvenuto il puerperio, ma anzi soltanto un piccolo numero va incontro a un tale favorevole evento, in non pochi inasprendosi invece proprio nel puerperio la malattia mantenutasi nella gravidanza in un limite di sintomi tollerabile, la qual cosa potrebbe anche significare che la causa non è tutta e soltanto nello stato giuridico.

Qualche rarissimo caso di anemia p. p. in sifilitico guarito definitivamente con la cura specifica è noto nella letteratura (un caso di Naegeli, un altro della Clinica Medica Propedeutica di Torino non ancora reso pubblico), e qui in verità nessun dubbio è permesso circa la reale importanza della causa sospettata. Quanto alla malaria, contro la quale disponiamo pure di una cura specifica atta a fornirci dei risultati utilizzabili per sicure conclusioni, è molto incerto che essa possa dar luogo ad un'A. p. p. completa in tutti i suoi elementi clinici ed ematologici. I trattatisti della malaria, anche i nostrani più reputati (Ascoli, Bignami e Marchiafava), non forniscono sicure documenta-

zioni in proposito, son soltanto d'accordo nel descrivere l'anemia da malaria come simile nei riguardi del reperto ematologico, se non proprio uguale, all'A. p. p.; ma ciò non basta, non essendo sufficiente per la diagnosi in questione il solo reperto ematologico di Ehrlich.

L'importanza della casistica clinica ad assestare quadri nosologici ancora non ben precisati, a colmare lacune, a sopprimere dubbiezze anche in materia di eziologia, a stabilire contatti e rapporti tra fatti e segni che potevano sembrare ed erano anche da prima sembrati indipendenti e separati, non può essere negata da alcuno, massime in materia di malattie con casistica rara o relativamente rara, come è il caso dell'A. p. Un caso solo bene studiato può bastare a scuotere una interpretazione dominante e a sostituirla magari con altra sostanzialmente opposta. Ma anche quando non arriva a tanto, il caso isolato di regola non rimane a lungo tale, ma presto o tardi si accompagna ad altri che gli assomigliano o gli sono identici, con conseguenze che possono essere decisive a consigliare una revisione, un rimaneggiamento, una diversa distribuzione in quadri clinici che sembravano precisi e definitivamente consolidati.

Io non so se i due casi di cui mi accingo a dare relazione abbiano vera importanza, o ne abbiano quanto io ho creduto di potergliene loro attribuire. Mi sembrano in ogni modo tali, massime il primo, da mettere se non proprio da risolvere, la questione circa l'importanza della malaria come causa di A. p. p. Essi furono osservati nella Regia Clinica Medica Propedeutica, ed è col consenso del Direttore della medesima, prof. Ceconi, e sulla guida dei suoi consigli che io ne intraprendo qui la trattazione.

***

Caso I. — Si tratta di un territoriale della classe 1878, certo P. B., il quale immune da qualsiasi malattia fino all'agosto del 1916, fu mandato in Albania dove non tardò a contrarre l'infezione malarica. Rimpatriato e curato in un ospedale territoriale, ne fu dimesso come guarito (?) e con due mesi di convalescenza. Allo spirare di questo termine, sentendosi debole, senza appetito, con l'intestino da qualche giorno diarroico, con la vista indebolita, pur senza accessi febbrili, domandò di essere accolto nell'Ospedale Militare Principale di Torino dal quale fu poi traslocato nella Clinica Medica Propedeutica. Afferma che durante i due mesi di convalescenza non fu mai costretto a letto avendo anzi potuto fino al momento della sua accettazione accudire alle sue abituali occupazioni di falegname.

Ciò che sorprende subito non poco è la condizione di pallore estremo che egli presenta sulla cute e sulle mucose con una tinta come di cera, d'alabastro, quale avviene di raro di osservare, mentre la nutrizione, giudicata alla vista ed al tatto dalla ricchezza del tessuto adiposo sottocutaneo, si presenta ancora come buona se non proprio ottima. Masse muscolari abbastanza valide e bene sviluppate.

Dell'esame oggettivo fatto il giorno dell'ingresso del malato in clinica, riferisco i seguenti dati, come quelli che sono più importanti e possono contribuire alla diagnosi: qualche ghiandola grossa come un grano di riso o di caffè sui lati del collo e agli inguini, mobile indolente. Rumor di trottola sulle giugulari. Sul polmone e sul cuore nulla d'importante; i suoni del cuore piuttosto deboli, il primo impuro sulla punta; polso debole facilmente compressibile, frequente. Milza palpabile sotto l'arco costale, ma soltanto nelle inspirazioni profonde. Nelle urine indacano in piccole quantità, urobilina molta.

L'esame del sangue ha dato il seguente risultato:

Hb. = 20 %; GR. = 900,000; Val. Gl. = 1.1; GB = 3500 e di questi: PN. 54. E. 2. L. 43. FP. Gr. M. 1 %.

Del resto, grande anisocitosi, discreta poichilocitosi, megalociti ipercromici in numero discreto, discreta policromasia, qualche raro megaloblasta.

Nei giorni seguenti con l'esame del fondo dell'occhio fu constatato uno stato di profonda anemia ed una leggera nevrite ottica.

Con l'esame della funzionalità gastrica fu constatata una grande ipermotilità; la sonda immessa dopo un'ora dalla colazione di prova trovò lo stomaco vuoto.

Coi raggi X si vede il latte di bario passare nell'intestino, come nell'incontinenza del piloro.

Coi pasti di prova dopo 3 ore si ritirò un contenuto gastrico leggermente acido che sottoposto ad opportune reazioni e prove risultò privo di acido cloridrico libero, di acido lattico e privo pure di pepsina e di lab.

Il P. fu a lungo in osservazione nella nostra clinica. Le sue condizioni andarono sensibilmente e rapidamente peggiorando. Costretto a letto dalla grande debolezza, fu preso da una invincibile anoressia, molestato da frequenti scariche diarroiche (nelle feci non sangue visibile od occulto, nè muco, nè uova di parassiti), sempre apatico, sonnolento, con leggere elevazioni della temperatura (37°.7-38°.2) senza tipo e ritmo, senza manifestazioni apprezzabili in coincidenza della ascesa e della discesa.

Nelle urine sempre urobilina in grande quantità. La milza si rese col tempo più nettamente apprezzabile con la palpazione.

Il sangue nei vari esami fatti nel frattempo è risultato sempre più impoverito nella sua composizione cosicchè dopo un mese risultava:

Hb. = 20 %; GR. = 650,000; Val. Gl. = 1.5; GB. 3000;

Di questi: PN. 66. L. 33. FP. e GM. 1 % =.

Grande poichilocitosi, anisocitosi, numerosi megalociti ipercromici, policromasia, qualche megaloblasta.

Altre ricerche sul sangue fatte fin dal primo ingresso del malato in clinica e ripetute in seguito, hanno registrato i seguenti risultati: assenza di emoglobina libera e di bilirubina nel siero, assenza di auto-iso ed etero-lisine. Resistenza globulare non diversa dalla norma. Le piastrine non furono contate.

Due o tre volte durante questo periodo di tempo il P. accusò anche dolore sordo e profondo nella regione epigastrica, persistente per varie ore ed anche per tutta una giornata. Alla palpazione risultò evidente un tumore grosso quanto un piccolo uovo, duro, liscio, leggermente dolente; poco spostabile passivamente, che scendeva ma di poco durante l'inspirazione e non si lasciava trattenere in basso durante l'espirazione successiva. La comparsa del dolore e del tumore non fu mai accompagnata da vomiti. Il tumore permaneva anche una volta cessato il dolore spontaneo, non tuttavia oltre le ventiquattro-trentasei ore, per ricomparire col ripetersi del dolore.

In verità la diagnosi non ha in cotesto caso bisogno di grande sottigliezza di argomentazioni in suo sostegno. Gli elementi dell'a. p. p. sono tutti presenti.

Il pallore estremo della cute e delle mucose con una condizione di nutrizione in apparenza soddisfacente, i disturbi della funzione gastrica ed intestinale (anoressia, diarrea), lo stato di ipermotilità dello stomaco e la contrazione del piloro così da simulare la presenza di un tumore, l'achilia gastrica, son tutti segni clinici in parte comuni, in parte frequenti dell'anemia di Addison-Biermer. Il reperto ematologico corrisponde nella maniera più netta a quello dell'anemia in questione; grande diminuzione dei globuli rossi e diminuzione in minor proporzione dell'Hb. con la conseguenza di un aumento del valore globulare al disopra dell'unità (= 1.1 = 1.5) anisocitosi, poichilocitosi,

megalociti ipercromici, normoblasti e megaloblasti, leucopenia con linfocitosi relativa.

Il tumore di milza poteva essere posto in relazione con la superata infezione palustre, quale reliquato della medesima. Però va notato che il tumore di milza non è del tutto sconosciuto all'anemia p. p., come si pensava in passato. Naegeli difatti consiglia a non rifiutare una tale diagnosi per la sola presenza del tumore di milza.

La diagnosi di anemia p. formulata è confermata in tutte le ricerche ripetute sul sangue, sulle urine, sul succo gastrico; sorgeva naturalmente la questione se il caso era da elencarsi fra i criptogenetici, o se una causa nel medesimo era comunque apprezzabile. L'attenzione non poteva essere posta che sulla malaria.

In verità il p. durante il primo mese di degenza presentò di quando in quando elevazioni termiche mai cospicue, sempre irregolari, senza caratteri di sorta che le avvicinassero alle febbri malariche.

Poichè anche l'anemia di Addison-Biermer frequentemente decorre con tali variazioni della termogenesi, il pensiero che questi episodi febbrili fossero da attribuirsi alla malaria doveva ritenersi per lo meno dubbio.

Però ad accreditarlo in qualche maniera contribuiva il fatto che nei frequenti esami del sangue di quando in quando un qualche raro parassita malarico appariva qua e là negli strisci, una volta soltanto essendo i parassiti stessi risultati abbastanza numerosi.

Cura: mistura di Baccelli.

Era da un mese dunque il P. in osservazione quando improvvisamente fu colto da un accesso tipico di febbre malarica, il quale si rinnovò in seguito a giorni alterni con una grande regolarità di ritmo.

Gli esami del sangue fatti nel frattempo hanno svelato sempre la presenza di parassiti, non mai tuttavia numerosi, a volte anzi scarsissimi. Intrapresa la cura con dosi energiche di chinino del resto ottimamente tollerate, si riuscì a domare prontamente e anche facilmente gli accessi; questi non si ripeterono oltre i dieci giorni. L'esame del sangue in questo momento segnava:

Hb. = 15 %; Gl. R. = 500,000; Val. Gl. = 1.5; Gl. B. = 3000.

La cura col chinino fu continuata regolarmente con le modalità opportune per dieci giorni, per altri 15 con dosi ridotte della metà (1 grammo al giorno), in seguito la cura fu continuata con mistura del Baccelli.

Dopo un mese un notevole miglioramento era evidente, l'appetito era tornato e si mostrava anche imperioso. L'esame del sangue:

Hb. = 30 %; GR. 1,770,000, Val. GL. = 0.9, GB. 3500 di cui L. 32.

Dopo 50 giorni:

HB. = 55 %, GR. 2,900,000, Val. Gl. = 0.95, GB. 5500.

Negli strisci si rileva la scomparsa dell'anisocitosi, assenza di eritroblasti, ancora discreta policromasia, assenza di parassiti malarici.

Dopo tre mesi e mezzo il paziente è dimesso in condizioni ottime di salute. L'esame del sangue dà:

Hb. 70 %, GR. 3,500,000. GB. 6000, Val. Gl. = 1.

Nelle urine assente l'urobilina, nel succo gastrico leggermente positiva la rezione di Günzburg.

In queste condizioni egli fu dimesso dalla clinica. Nei quattro anni intercorsi dalla sua dimissione ad oggi non fu perduto di vista, ma richiamato varie volte in clinica e assoggettato all'esame del sangue e del succo gastrico.

L'ultimo di questi esami fu fatto nel gennaio dell'anno in corso. Fu riscontrata una composizione del sangue affatto normale. Durante tutto questo tempo il p. non presentò affatto episodi febbrili. La milza è pure rientrata in limiti normali.

Siamo dunque di fronte ad un caso di anemia p. guarita, e poichè l'emopatia si è svolta in soggetto malarico, con l'infezione ancora in atto e la guarigione è intervenuta col solo uso della cura specifica, non è troppo avventata l'affermazione che la malaria ne sia stata la causa. Credo anche opportuno di fermarmi su qualche particolarità ematologica che mi sembra avere importanza nel caso in questione.

La guarigione, rispettivamente i segni della medesima nel reperto ematologico, si è verificata precisamente come nella guarigione delle forme sintomatiche o secondarie dell'anemia p.

Come è noto, a stabilire una barriera fra queste e le criptogenetiche, è stato accampato il criterio che le prime possono anche guarire e le seconde no. Tuttavia anche queste ultime possono andare incontro a miglioramenti molto notevoli, così notevoli da apparire la crasi sanguigna come ritornata normale, e le condizioni generali dei soggetti comportandosi del resto secondo la norma. Soltanto l'esame attento del sangue tradisce ancora la nota predominante che è propria dell'anemia p. p., il valore globulare superiore all'unità e la presenza del megalocita ipercromico, inoltre anche la leucopenia.

Il comportamento della leucopenia, la sua tenacia a dissolversi anche quando ogni altro segno clinico accenna alla guarigione e i pazienti si presentano come dei guariti fu già da tempo posto in evidenza dal Ceconi.

In questi casi dunque, non ostante il benessere generale che parla per la guarigione, la malattia esiste ancora, diremo così virtualmente, suscettibile di ripristinarsi in seguito più o meno presto, con tutta la sequenza della sua varia sintomatologia. E la recidiva difatti sembra essere la regola nelle forme criptogenetiche. In verità un solo caso criptogenetico è citato come guarito (Dieballa). Nelle forme sintomatiche invece la guarigione è duratura ed è raggiunta con modificazioni radicali della composizione del sangue, per cui questa rientra presto e completamente nei confini della norma, il valore globulare tornando all'unità, anzi scendendo anche al disotto della medesima e il numero degli elementi bianchi rifacendosi normale e normale del pari il rapporto tra le varie forme dei medesimi (Beyer, Gurowitsch, Naegeli).

Un tale comportamento in verità è stato constatato anche nei casi di anemia p. gravidica andati a guarigione osservati nella Clinica Medica Propedeutica di Torino (due casi, di cui uno andò incontro a ripetute altre gravidanze senza più ammalare di anemia p.) e anche in casi di anemia da botriocefale (due casi di cui uno seguìto per vari anni) pure osservati nella R. Clinica Medica Propedeutica.

Anche un caso di anemia p. da sifilide pure di osservazione del prof. Ceconi nel quale la guarigione completa dura già da cinque anni, presentò un uguale comportamento nel reperto ematologico.

Non è qui il caso di fermarsi a discutere dell'importanza del medesimo a stabilire una barriera tra le forme così dette sintomatiche, secondarie, e le criptogenetiche dell'anemia p. p., la quale forse potrebbe anche essere non tanta

nè tale quale appare ad un esame affrettato e superficiale della questione. Ma esso dimostra in ogni modo che l'a. p. p. quando guarisce radicalmente modifica anche radicalmente il reperto ematologico e rispettivamente il tipo dell'eritropoiesi riparatrice. Esso dimostra anche, almeno per il momento, che soltanto a questo patto è da attendersi la guarigione della malattia e non è più temibile un ritorno aggressivo della medesima.

Caso II. — Si tratta di un falegname di 56 anni, certo B. M., abitante a Torino, i cui precedenti anamnestici, sia personali che famigliari, sono del tutto negativi. Non fu sifilitico, fu sempre forte bevitore di vino, fuma e mastica tabacco. I sintomi dell'attuale malattia iniziarono tre mesi prima del suo ingresso nella clinica, con debolezza generale, facile stancabilità, facili palpitazioni di cuore, vertigini, anoressia, disturbi che lo costrinsero a letto, e da allora egli non fu più in grado di riprendere il lavoro. Assicura di non aver mai avvertiti rialzi termici, non emorragie, non diarrea essendosi anzi l'alvo mantenuto sempre piuttosto stitico.

Tali disturbi senza oscillazioni di qualche conto, piuttosto con lento progressivo aggravamento, duravano da circa 3 mesi quando il paziente fu accolto nella Clinica Medica Propedeutica (novembre 1919). La nutrizione durante questo tempo, non subì forti alterazioni, almeno a giudicare dallo stato del pannicolo adiposo. I dati dell'esame obbiettivo riassunti dalla cartella clinica nei punti d'interesse per la diagnosi sono i seguenti: scheletro regolare, nutrizione generale discreta, masse muscolari abbastanza sviluppate ma ipotoniche, cute molto pallida, quasi cerea, senza segni che possano alludere ad emorragie progresse od in atto, non edemi. Poche ghiandole, piccole, mobili, indolenti al collo, alle ascelle, agli inguini. Nulla di notevole all'esame del capo; anche il fondo dell'occhio è normale. Al collo lieve rumor di trottola sulle giugulari. Negativo l'esame del polmone e del cuore sul quale si ode soltanto una lieve impurità del primo tono alla punta ed un lieve rinforzo del secondo sui focolai della base. Polso ritmico, non frequente, valido. Fegato in limiti normali. Milza appena palpabile sotto l'arco costale nelle profonde inspirazioni, indolente, dura, liscia, il suo margine superiore giunge all'VIII spazio intercostale sinistro sulla ascellare media.

L'esame della funzionalità gastrica ripetuto parecchie volte, fece rilevare un'ipermotilità dello stomaco ed achilia gastrica completa, con assenza di acido lattico. L'urina non presentò mai albumina, ma nei primi tempi urobilina in forte quantità, e sovente anche indacano. Nelle feci, sempre formate, fu negativa la ricerca di uova di parassiti, anche quella del sangue.

L'esame del sangue nei primi giorni diede i seguenti valori: GR. 1,200,000, Hb. = 35 %, Val. Gl. = 1.4, GB. 4000, di cui PN. 70, L. 23, FP. e GR. M. = 7 %.

All'esame microscopico evidente anisocitosi, anisocromia con prevalenza di emazie ipercromiche, emazie punteggiate, rari normoblasti, e rarissimi i megaloblasti, qualche raro mielocita. Parassiti malarici piuttosto numerosi. In tutti gli strisci fatti in seguito fu costante il reperto dei parassiti in questione, ora rarissimi, ora anche abbastanza numerosi. Lievi e rare variazioni dalla norma nella curva termica (37°.7-38°); del rimanente R. W. negativa, Landsteiner e Donath negativa con e senza aggiunta di complemento. Prova di iso-etero- ed autoemolisi positiva. Resistenze globulari normali. Auto- ed iso-agglutinazione pure positiva.

***

Anche in questo caso l'insieme dei fatti clinici ed ematologici, dopo l'osservazione di un periodo opportuno di tempo e dopo il risultato dei vari esami ripetuti è parso abbastanza esplicito in favore della diagnosi di anemia di Addison-Biermer. La presenza di parassiti che si dovevano interpretare come sicuramente malarici, nel sangue, anche in questo caso metteva la questione dell'eventuale dipendenza della emopatia della infezione malarica. Qui l'interpretazione in proposito era meno facile che non nel caso precedente, perchè

il P. non aveva superati in precedenza attacchi malarici, soltanto abitava in una regione della periferia della città dove la malaria suole fare qualche vittima. Del resto anche qui leggeri movimenti febbrili, incostanti, irregolari, a volte con lieve brivido iniziale, mai con sudore terminale, potevano essere messi nel conto dell'anemia alla quale non sono sconosciuti, se la presenza dei plasmodi nel sangue non avesse consigliato in proposito una qualche riserva. Ammaestrato dal caso precedente, il Direttore dell'Istituto, anche a scopo diagnostico, istituì una terapia specifica, con la somministrazione del chinino con le modalità che erano suggerite dal caso speciale e sulle quali sarebbe opera superflua il fermarsi.

Dopo due mesi circa di cura le condizioni cliniche ed il reperto ematologico del P. erano notevolmente modificate. Egli aveva potuto lasciare il letto, le forze essendosi ripristinate col ritorno dell'appetito e della buona digestione. Persiste tuttavia achilia gastrica. L'esame del sangue nel gennaio, circa cioè due mesi e mezzo dopo l'ingresso suo in Clinica, ha dato:

Hb. 60 %, GR. 2,900,000, Val. Gl. = 1, GB. 5000 di cui:
PN. 69, L. 23, E. 3, FP. e Gr. M. 5 %.

Ancora una lieve anisocitosi e qualche raro granulo filamentoso negli strisci. I parassiti malarici da tempo erano scomparsi dal sangue. L'urobilinuria andò gradatamente diminuendo, da ultimo si presentò soltanto di quando in quando. La milza non più palpabile sotto l'arco costale nè manco nelle profonde inspirazioni. Due mesi più tardi (primi giorni di marzo) l'esame del sangue dà:

Hb. 75 %, GR. 3,800,000, Val. Gl. 0.98, GB. 6200, di cui:
PN. 65, L. 27, E. 4, FP. e Gr. M. 4 %.

Persiste l'achilia e la ipermotilità dello stomaco.

Questo secondo caso merita la interpretazione che abbiamo adottata per il primo, cioè rappresenta esso un caso di anemia di Addison-Biermer, secondaria a malaria guarito con la cura specifica? Noi lo abbiamo creduto e in verità non risultavano motivi per cui non si dovesse credere. Soltanto sotto l'influenza della cura col chinino in due mesi si è verificato un miglioramento decisivo nelle condizioni generali e nel reperto ematologico da far pensare seriamente ad una guarigione sicura e duratura dell'emopatia insieme all'infezione. Il comportamento successivo dei fatti clinici e del reperto ematologico sembrarono confermare pienamente queste speranze. Di fatti il ritorno del valore globulare alle cifre normali e del pari la scomparsa della leucopenia deponevano in questo senso. La persistenza dell'achilia e dell'ipermotilità gastrica non hanno significato contrario, perchè almeno nei riguardi dell'achilia (la ipermotilità gastrica non è un fatto costante nell'anemia p. p., almeno secondo l'osservazione della Clinica Medica Propedeutica di Torino) l'osservazione dei casi guariti (gravidici, da botriocefalo) ha dimostrato che l'alterazione della secrezione gastrica, dipenda essa o meno da un'atrofia della mucosa, non è più riparabile. Che ciò sia del resto compatibile con condizioni anche ottime di salute è dimostrato dal fatto noto che anche in altre condizioni morbose sono conservate buone condizioni di salute e di digestione, essendo assenti dalla medesima tutti gli elementi costitutivi del succo gastrico.

Le cose erano arrivate a questo punto fortunato e il P. che da più di un mese non prendeva più chinino stava per essere dimesso dalla Clinica come presumibilmente guarito, quando fece la sua comparsa la febbre rimasta fino

allora assente. Da prima, precedute da lievissimi brividi si ebbero delle elevazioni leggere della temperatura (38°-38°.4), irregolari sia per la durata quanto per il ritmo, poi dopo 8-10 giorni durante i quali quasi ogni giorno si erano verificati dei movimenti nella curva termica, si svolse un accesso tipico: brivido iniziale pronunciato per quanto non a lungo protratto, indi rapida ascesa della temperatura fino a 40° e ritorno per crisi con profuso sudore alla norma dopo 6 ore.

La milza si rese ancora palpabile sotto l'arco delle coste. Il giorno seguente l'accesso si ripetè, non però così violento, arrivando la temperatura soltanto a 39°, e si ripetè anche il terzo giorno più attenuato ancora. Negli strisci numerosi plasmodi della malaria (terzana). In seguito l'andamento della curva riprese come prima dell'accesso tipico, irregolare, senza ritmo, parassiti malarici essendo sempre reperibili negli strisci del sangue. ora più ora meno numerosi, a volte anzi scarsissimi.

Tenuto conto dell'andamento assunto dalla febbre che non dimostrava nessun carattere di gravità e nè manco tendenza alcuna ad aggravarsi, abbiamo creduto di soprasedere alla somministrazione del chinino per sorprendere le eventuali modificazioni del reperto ematologico. Poichè lo stato anemico a tipo pernicioso era stato da noi interpretato come legato all'infezione malarica, anche con l'assenza di accessi febbrili, poichè con una cura puramente specifica (chinino) eravamo riusciti abbastanza rapidamente a ricondurre la composizione del sangue qualitativamente nei confini della norma, e con ciò ci era parso che la interpretazione eziologica dell'anemia da noi sospettata fosse la giusta, era interessante non poco di vedere se con il ritorno dei parassiti nel circolo, lo stato anemico pernicioso si sarebbe repristinato.

Rimanemmo in attesa un buon mese, durante il quale movimenti febbrili più o meno cospicui, mai tuttavia superanti 38°4, irregolari, si verificarono quasi tutti i giorni, ma nel sangue non riuscimmo a sorprendere modificazione alcuna che potesse alludere a un ritorno alla malattia superata.

L'esame del sangue fatto alla fine di questo periodo dette: Hb. 70, GR. 3,900,000, GB. 5300, Val. Gl. 0.90; dei Gl. B: PN. 68, L. 27, E. 2, PF. e Gr. M. 3 %.

Fu quindi ripresa la cura col chinino, e continuata quindi con la miscela del Baccelli (fine aprile) una volta soppressi del tutto gli accessi.

Il P. dimesso dalla Clinica fu in seguito perduto di vista. Il commento clinico non è in questo caso così semplice e facile come nel caso precedente. Qu sorprende anzi tutto l'assenza di accessi malarici, l'infezione essendo tradita soltanto dalla presenza di parassiti nel sangue circolante. Si tratta in ogni modo di un comportamento che non è sconosciuto alla patologia dell'infezione malarica, per quanto raro a verificarsi. Infezioni leggere possono per qualche tempo decorrere senza febbre con parassiti reperibili nel sangue, e anche infezioni di comune gravità, quando volgono al miglioramento e alla guarigione, possono decorrere con parassiti nel sangue e assenza di manifestazioni febbrili.

D'altra parte anche forme gravissime, perniciose (algide) possono decorrere anche rapidamente mortali senza febbre. E la clinica della così detta malaria larvata, benchè molto meno ricca nella casistica di quanto non era ammesso in passato, depone tutta intera in questo senso.

Il caso dunque non presenta oscurità di sorta da questo primo punto di vista. Ma il nostro P. dopo aver presentato esattamente il quadro clinico dell'anemia perniciosa ed esserne guarito con l'uso del chinino, non è ricaduto nel quadro stesso una volta che i plasmodi son ricomparsi nel circolo con accompagnamento di accessi febbrili che prima erano mancati. Dunque lo stato anemico non era di provenienza malarica? Da notare di sfuggita che parlare di guarigione nel caso mio dopo qualche mese di cura, quando si sa che l'anemia p. può presentare miglioramenti che hanno tutta l'apparenza di guarigioni e tali invece non sono, perchè le ricadute sono inevitabili, almeno nei casi criptogenetici, può apparire anche avventato. E in realtà possiamo anche ammettere che nel caso nostro il periodo di osservazione non sia stato sufficiente per un giudizio sicuro circa la guarigione definitiva e per ciò anche circa la dipendenza dello stato anemico dalla malaria (1). Però in proposito desidero di fare tuttavia alcune considerazioni. Anzitutto il miglioramento, se teniamo conto della maniera con cui si è iniziato ed è andato affermandosi anche durante il periodo ultimo febbrile, depone realmente per la guarigione.

Difatti noi abbiamo assistito al progressivo migliorare della crasi sanguigna e al progressivo ristabilirsi della normale composizione del sangue nei riguardi dei rapporti tra Hb. e GR. e del numero dei GB. In altre parole la diagnosi di guarigione sarebbe giustificata dal ritorno del valore globulare alla norma e dalla scomparsa della leucopenia, un comportamento, come prima si è detto, che si verifica nei casi sintomatici dell'anemia p., suscettibili di guarigione e non nelle remissioni che possono simulare la guarigione dei casi criptogenetici.

Il comportamento dunque, nel caso nostro, del sangue indica in realtà la guarigione, e appoggia nel tempo stesso il pensiero che nel caso nostro l'anemia perniciosa fosse alle dipendenze della malaria.

Ma lo stato anemico non si è riprodotto col riprodursi dell'infezione, rispettivamente col ripristinarsi della sintomatologia della medesima. Questa circostanza per avventura non distruggerebbe la conclusione prima formulata circa la dipendenza dello stato anemico pernicioso dall'infezione palustre?

La questione non è facile a risolvere, ma le difficoltà in proposito sono soltanto apparenti e non insormontabili. Difatti sono stati osservati casi di anemia p. a causa nota (gravidanza, botriocefalo) nei quali l'emopatia guarì con l'allontanamento della causa e non si rinnovò più col rinnovarsi della medesima.

Un caso molto significativo in proposito appartiene all'osservazione del prof. Ceconi e si riferisce ad un'anemia perniciosa gravidica guarita e non più

(1) Il P. fu riveduto proprio di questi giorni (marzo c. a.) e riconosciuto in ottime condizioni di nutrizione. L'esame del sangue ha dato: Hb = 85 %. GR. 4,300,000. GB. 5600; VG = 1. Normale l'esame microscopico. Nelle urine tracce di albumina e di urobilina. L'esame funzionale dello stomaco mette in evidenza il permanere della ipermotilità e della achilia: dopo 3/4 d'ora dalla colazione di prova la sonda trova lo stomaco vuoto del tutto, il succo gastrico tolto dopo tre ore dal pasto di prova non contiene nè acido cloridrico libero, nè fermenti.

La riserva dunque più sopra posta circa la guarigione del P. e perciò anche circa la dipendenza dello stato anemico pernicioso dalla malaria perde, se non tutto, almeno una parte del suo valore.

ricaduta in occasione di altre due gravidanze felicemente superate in seguito. È questo un fatto di non poca importanza nella interpretazione eziologica della malattia che si presta a non poche considerazioni sulle quali non conto di fermarmi, contentandomi di accennare ad una sola, secondo la quale nella eziologia dell'anemia p. dobbiamo forse tenere presente il fattore individuale, la predisposizione, non meno del fattore determinante la gravidanza, il botriocefalo, la sifilide e tutte le altre cause ricordate con maggiore o minore giustificazione come atte a produrre l'anemia p.

Siccome si tratta di elementi eziologici comuni, spesso anche banali, ai quali generalmente è legata una semplice anemia secondaria, non è fuor di proposito di pensare che se esse in determinati soggetti esorbitano di tanto da questa da inscenare una forma di anemia grave, vera e propria, di anemia di Addison-Biermer, ciò avvenga per particolare reazione del soggetto colpito. In che cosa cotesta predisposizione possa consistere non è facile a dire qualora si voglia uscire dalle nozioni generali in materia di predisposizione alle malattie. Non sarà in ogni modo fuor di proposito di ricordare come vari autori (Bloch, Böninger, Helly) abbiano fatto accenno ad una condizione speciale di *primitiva astenia del midollo osseo* che potrebbe benissimo costituire quella speciale predisposizione della quale parliamo. Nei soggetti in cotesta maniera predisposti avviene che nei processi di reazione il midollo osseo possa andare molto oltre a quello che è la sua abituale reazione nelle anemie conosciute come secondarie, per risalire alla sua funzione embrionale.

Naturalmente questi concetti ai quali Ceconi ha fatto cenno in varie sue pubblicazioni, non son destinati ad essere ammessi senza obiezioni, meritano tuttavia di essere ancora ricordati nella grande oscurità che ancora circonda l'eziologia e la patogenesi della malattia di cui ci occupiamo.

E tornando nel seminato, cioè alla questione che abbiamo posta più sopra, essa trova elementi per una risposta anche nelle considerazioni che ora abbiamo fatte circa la predisposizione. La predisposizione difatti, come la immunità, può essere legata alla personalità in maniera permanente o transitoria e ciò per ragioni varie di cui alcune possono essere volta per volta apprezzate, altre no. Ciò posto, nulla si oppone ad ammettere che possa nei riguardi dell'infezione palustre avvenire ciò che abbiamo riferito a proposito della gravidanza e del botriocefalo, che l'infezione in altre parole, possa in uno stesso soggetto trovare in un determinato momento le condizioni favorevoli per indurre il quadro clinico ed anatomo-patologico dell'anemia p., mentre in altro momento tali condizioni mancando, col riaccendersi dell'infezione non si ristabilisce il quadro clinico ed anatomo-patologico dell'anemia perniciosa.

* * *

Intendo in questa breve appendice di studiare le alterazioni del sangue nella malaria solo in quanto le medesime hanno rapporto con gli stati anemici in genere che possono tener dietro all'infezione palustre e si prestano perciò a mettere la questione dei rapporti tra anemia perniciosa e malaria.

Tutte quelle alterazioni del sangue e dei suoi componenti che interessano direttamente la patogenesi dell'infezione malarica e l'azione del parassita, per

quanto almeno in parte dimostrino rapporti con l'anemia e conducano alla anemia, non saranno qui ricordate in maniera particolare.

Che la infezione malarica più e anche più rapidamente che non una qualunque altra malattia da infezione fosse causa di anemia anche molto cospicua era noto da tempo, prima ancora della scoperta dei parassiti malarici e della loro azione sui globuli rossi. Fu Kelsch (1875-76) che prima di altri studiò da vicino l'argomento il quale fu ripreso ulteriormente dopo la scoperta dei parassiti malarici, da Dionisi, Poletti, Rossoni, Bignami, Celli, ecc. È stata così posta in evidenza un'anemia acuta e una cronica da malaria. La prima è la conseguenza immediata dell'accesso e degli accessi. Si possono avere perdite di un milione di globuli rossi in un solo giorno e di due milioni in tre-quattro giorni di accessi quotidiani. 20-30 giorni di febbre quotidiana o terzana possono abbassare i globuli rossi da 5 a 1 milione. Le perdite sarebbero sempre, massime nei primi accessi, rispettivamente nei primi giorni di malattia, e in genere maggiori nelle forme perniciose, anche se larvate, cioè senza accessi febbrili. Sarebbero infine le perdite, almeno nei primi accessi, in rapporto col numero dei parassiti presenti nel circolo (Dionisi).

Insieme ai globuli rossi e relativamente in proporzioni maggiori diminuiscono anche i bianchi (Kelsch), non tuttavia nelle perniciose in cui anzi spesso sarebbero in aumento. L'emoglobina diminuisce parallelamente ai globuli rossi, così che il valore globulare resta nell'anemia acuta malarica normale (Rossoni).

Quando la malaria, massime se mal curata, tende a recidivare con frequenza e tende con ciò a farsi cronica, non è mai scompagnata da uno stato anemico cronico, in cui il numero dei globuli rossi può essere anche solo di 2-1 milione. Anche qui c'è leucopenia, non tuttavia in tutti i casi (Kelsch). Infine in taluni casi, anche una volta guarita l'infezione, lo stato anemico persiste e magari anche si aggrava (*anemie post-malariche di Bignami*) assumendo magari anche il tipo dell'anemia grave.

Negli studi degli autori romani sulla malaria troviamo qualche altro dato interessante le particolarità dell'anemia malarica. Nermoblasti e a volte anche megaloblasti furono trovati da Marchiafava e Celli (1883) e giudicati indizi di riparazione da parte del midollo osseo. Un uguale reperto fu da questi autori osservato anche nella convalescenza, inoltre anche macrociti e globuli rossi che si *colorano col bleu di metilene diversamente dal normale.*

Questi ultimi furono interpretati come globuli rossi che hanno perduto il nucleo (forse corrispondono ai nostri *policromasici*); i primi invece, i macrociti, sono descritti come globuli rossi pallidi, grandi anche due volte il normale, non corrispondono perciò ai nostri *megalociti ipercromici.*

Quanto alla leucopenia è osservato che spesso è caratterizzata da mononucleosi relativa.

Come risulta evidente dalle cose succintamente riferite, qualche nota dell'anemia perniciosa non manca nell'ematologia dell'anemia malarica e post-malarica, ma esse sono tutt'altro che tali e tante da dimostrare, come invece mi pare abbiano dimostrato i casi miei, che un'anemia perniciosa *vera e propria* possa accompagnare l'infezione malarica anche nelle forme più miti e nei casi a decorso il più favorevole. Bignami, Dionisi e Arcangeli hanno trovato l'anemia perniciosa fra le anemie malariche secondarie e post-malariche.

e ciò soltanto nei casi in cui l'infezione superata era una forma estivo-autunnale.

In questi casi l'anemia è in rapporto soltanto indiretto con l'infezione, essa persiste autonoma, si aggrava e assume anche, nei riguardi del reperto ematologico, il tipo di Ehrlich, oppure anche quello aplastico, una volta che la malaria è del tutto scomparsa. Questi studi anteriori di 20-25 anni, i quali per la diagnosi ematologica mettono capo al megaloblasta e per la patogenesi alla degenerazione megaloblastica ora ricordata soltanto a titolo storico, lasciano alquanto perplessi sulla guida delle nozioni diverse e più precise che ora possediamo sull'anemia di Addison-Biermer. Essi giustificano indubbiamente il sospetto che l'anemia che tien dietro, in certi casi di malaria perniciosa, all'infezione superata, possa rivestire i caratteri dell'anemia di Addison-Biermer, ma non ci danno alcun serio e sicuro affidamento in proposito. Ed è cagione di sorpresa il non trovare nella letteratura posteriore fino ai nostri giorni ricerche e osservazioni cliniche che dimostrino essere stato questo studio dei rapporti tra malaria e anemia perniciosa, ripreso e meglio approfondito. Forse i casi son venuti meno all'osservazione? Non è ammissibile. Forse l'osservazione sulla guida delle nozioni attuali non ha corrisposto alle prime segnalazioni fatte? È possibile, ma potrebbe anche essere avventato l'affermarlo. Comunque i casi di anemia grave post-malarica, di cui prima è stato detto, anche ammesso che si possano considerare in realtà come di anemia di Addison-Biermer non servono a mettere, quando mai non bastano a risolvere la questione dei rapporti tra malaria e anemia perniciosa, rispettivamente della posizione e della importanza dell'infezione malarica nell'eziologia dell'anemia perniciosa. Difatti in questi casi, designati del resto come di anemia grave post-malarica (Bignami), l'infezione non è più in giuoco, essa è ormai superata, magari da tempo, magari anche senza che durante il suo dominio lo stato anemico presentasse nota alcuna sicura di anemia perniciosa.

Una tale questione può essere posta invece dai casi miei, nei quali l'infezione era in atto, tradita dalla presenza del parassita nel circolo, nei quali l'anemia era a tipo pernicioso, avendo del medesimo tutti i requisiti ematologici e clinici oggigiorno richiesti per tale diagnosi, nei quali è stata raggiunta la guarigione coi soli mezzi specifici, cioè soltanto con la cura specifica contro la malaria, e la guarigione stessa si deve ammettere come definitiva, perchè caratterizzata da modificazioni del reperto ematologico che soltanto nelle guarigioni definitive sogliono verificarsi, in uno inoltre anche per il lungo tempo trascorso (quattro anni) senza recidive. Può essere posta e non senza giustificazione, non tuttavia risolta, dato il numero piccolo di osservazioni, e l'obiezione che può essere fatta e che è stata fatta in condizioni analoghe (cioè di fronte ai rarissimi casi in cui la sifilide è stata accusata dell'anemia perniciosa), essere cioè per lo meno verosimile che se alla malaria può essere attribuita importanza eziogenetica di fronte all'anemia di Addison-Biermer, dovrebbero i documenti, cioè i casi clinici atti a una tale dimostrazione, essere molto più numerosi e frequenti di quanto non sieno, data la frequenza della malaria. L'obiezione è certo importante, ma non rimane tuttavia senza risposta.

Si deve pensare anzitutto che la malaria è una malattia che quasi sempre si manifesta con sintomi imponenti e contro i quali subito si oppongono mezzi

di cura che hanno virtù specifica e coi quali si insiste in seguito anche quando gli accessi sono scomparsi. Perchè non possiamo ammettere che sia la cura quella che diminuisce e rende quasi nulle le conseguenze dell'infezione nei riguardi del sangue, nei casi in cui l'anemia eventualmente avrebbe potuto volgere verso il tipo pernicioso. Chi può dire in quanti casi l'anemia iniziatasi a tipo pernicioso (è noto quanto imbarazzante e poco risolta sia ancora la questione della maniera con cui s'inizia l'anemia di Addison-Biermer) non sia stata troncata, per così dire guarita, nelle sue prime inavvertite avvisaglie dall'intervento della cura specifica antimalarica?

Questo pensiero ne fa nascere un altro, che l'infezione possa perciò avere buon gioco specialmente nei casi in cui rimanendo latente o larvata, cioè presentandosi sotto false spoglie sintomatologiche, non viene a tempo nè a dovere combattuta coi mezzi specifici, nei quali dunque le conseguenze nei riguardi del sangue hanno maggior agio e tempo di maturare. A ricordare i miei due casi nei quali l'infezione è precisamente decorsa in questa maniera insolita e se vogliamo rara, ma non eccezionale tuttavia, occorrerebbe di ammettere che questo mio pensiero non sia del tutto errato.

Un secondo argomento in risposta all'obiezione prima esposta è dato anche dal fatto, su cui mi sono alquanto fermata più sopra, che nel problema eziologico dell'anemia perniciosa noi dobbiamo mettere anche la questione dello intervento dell'individualità, la quale potrebbe ben essere nei singoli casi cotanto preponderante da determinare di fronte a cause banali, comuni e frequenti di anemia, un'anemia grave a tipo pernicioso, piuttosto che un'anemia semplice secondaria.

Anche questa considerazione d'importanza sia pure dottrinale contribuisce a spiegare la rarità dei casi avvertiti di anemia perniciosa da malaria, non ostante la grande frequenza della malaria.

Vivamente ringrazio il prof. Ceconi che mi ha concessa la trattazione di questi due casi, e che mi fu largo di consigli e di aiuto per la loro interpretazione.

BIBLIOGRAFIA.

1. Naegeli-Blutkrankheiten. — Leipzig, 1912.
2. Grawitz. *Klinische Pathologie des Blutes.* — Leipzig, 1911.
3. Marchiafava e Bignami. *Trattato sull'infezione malarica.* — Milano, Vallardi.
4. Ascoli. *La malaria.* — Unione Tipografico-Editrice Torinese, 1915.
5. Kelsch. Arch. de Phys. norm. et path. — 1875-1876.
6. Poletto. Atti della R. Accademia dei Fisiocritici, 1891.
7. Ascoli. Bollettino Società Lancisiana, 1891.
8. Bignami e Dionisi. Atti XI Congresso di Medicina interna, Roma.
9. Bignami. Policlinico, 1896.
10. Rossoni. Atti XI Congresso di Medicina interna, Roma.
11. Dionisi. Sperimentale, 45ª annata.
12. Bastianelli. Atti R. Accademia di Medicina di Roma, 1895.
13. Dionisi. Policlinico, 1901.
14. Ceconi. *Intorno all'anemia P. P.* Rivista critica clinica medica, 1920.
15. Id. *L'anemia P.P.* 21° Congresso di Medicina interna, Torino, 1911.
16. Id. *Considerazioni intorno all'a. p. e alla sua diagnosi differenziale con cancro latente dello stomaco.* Riforma Medica, anno XXIII, n. 27, 1907.
17. Id. *Prognosi e cura dell'anemia p.* La Clinica Medica Italiana, 1910.

Roma, 1921 — Tip. Cartiere Centrali. L. Pozzi, *resp.*

(40)

Anno XXVIII Roma 1° Aprile 1921 Vol. XXVIII-M (fasc. 4)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

DIRETTA DAL

Prof. VITTORIO ASCOLI

Direttore della R. Clinica Medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO:

I.

Ospedale di San Giovanni in Laterano - Roma
(Sezione Medica, diretta dal prof. Amico Bignami)

SULLE MIOCLONIE

Contributo Clinico ed Anatomo-patologico

del dottor Giovanni Pilotti
aiuto nell'Ospedale e assistente nella R. Clinica Psichiatrica di Roma.

Allo studio di un caso di policlonia, esaminato in vita e giunto all'autopsia per malattia intercorrente, ritengo utile far precedere qualche cenno sulla controversa questione delle mioclonie in generale, che, malgrado le numerose indagini compiute negli ultimi anni, è ancora tutt'altro che definitivamente risolta, specialmente per ciò che riguarda la posizione nosologica e la patogenesi di questi disturbi motori.

In passato si attribuì il nome di corea (danza) ad un numero relativamente grande di malattie, che presentemente si ritengono molto diverse l'una dall'altra, nelle quali il sintoma principale era costituito da movimenti involontarii più o meno disordinati. E neppure oggi possiamo ragionevolmente affermare che le delimitazioni nosografiche alle quali si giunse coi lavori più recenti, sieno del tutto giustificate e definitive.

Già molto tempo prima che il Friedreich (1881) descrivesse il quadro sintomatico, a cui egli dette il nome di paramioclono molteplice, oltre al ballo di S. Vito, studiato già fin dal 1688 da Sydenham, che legò il suo nome a questa malattia, erano noti sotto nomi diversi: corea elettrica, corea ritmica, tremore convulsivo, ecc. (Dubini, Sée, Frua, Hammond), diversi complessi sintomatici, la cui principale caratteristica era rappresentata da contrazioni muscolari cloniche.

Ciò non pertanto. fino a pochi anni fa, la maggior parte dei disturbi motori involontari veniva ancora raggruppata sotto la denominazione di corea, la quale veniva distinta in parecchie sottospecie, variabili secondo il variare dei criteri che ne informavano la classificazione.

Due quadri morbosi furono, per lo più, presi come tipo: la corea infantile (del Sydenham), da un lato, e, dall'altro, il paramioclono molteplice di Friedreich.

Sulla base di questi due quadri clinici, attorno ai quali venivano, in genere, riunite tutte le altre varietà, furono isolati due gruppi principali di disturbi motori involontari: 1° le coree vere o gesticolatorie; 2° le coree false o mioclonie.

La denominazione di mioclonia risale al Venturi e allo Ziehen, il quale interpretò in senso molto lato il concetto di essa, comprendendovi anche quadri morbosi che stanno solo in lontano rapporto colle mioclonie, e venne in seguito, dai più adoperata come sinonimo di corea falsa o pseudocorea. Ma una linea netta di demarcazione tra le clonie e le coree non è stata mai potuta tracciare fino ad ora, evidentemente perchè i quadri clinici, in cui compaiono questi fenomeni motori, risentono della grande incertezza, che loro molto spesso deriva dalla mancanza di nozioni esatte sulle cause, sull'anatomia patologica e sulla patogenesi di essi.

Posizione nosologica delle mioclonie.

Una delle questioni più controverse, in questo campo, è stata rappresentata, in passato, e continua ad esserlo anche oggi, dalla posizione nosologica del paramiclono di Friedreich.

Costituisce questo quadro clinico una malattia a sè, cioè una vera entità nosologica?

A tale domanda è stato risposto da alcuni affermativamente, da altri in modo negativo.

Alcuni negano al paramioclono il valore di una vera entità morbosa. Fra questi è lo Schupfer, il quale, dopo aver dimostrato, in una larga rivista critica sulle mioclonie, che la maggior parte dei casi pubblicati come paramioclono, appartengono invece alla corea, alla malattia dei tics, all'isteria, agli spasmi ritmici localizzati di Galvagni, alla neurastenia, od anche ad alcune psicosi, ecc., giunse alla conclusione che anche nei pochi casi che egli potè raggruppare sotto la denominazione di mioclono essenziale, nei quali, cioè « non si potevano rilevare sintomi di altre malattie del sistema nervoso, non vi è una vera unità sintomatologica » ed egli affermò che « se le osservazioni verranno fatte con maggiore esattezza di quello che finora non si sia praticato, il paramioclono, come malattia a sè, scomparirà dai nostri trattati di patologia ».

Un'opinione simile è stata espressa da molti altri autori. Già il Raymond (1896) aveva ammesso che il paramioclono molteplice non fosse un'entità morbosa nuova; ma si tratterebbe di un caso particolare, di una modalità delle mioclonie, sotto la quale denominazione si dovrebbe comprendere, egli

dice, una serie di stati patologici, che, fondendosi in qualche maniera gli uni negli altri, vanno dalle semplici contrazioni fibrillari dei neurastenici, fino alla malattia dei tics di Charcot e Gilles de la Tourette, passando per il paramioclono molteplice, la malattia dei tics nel senso di Trousseau e la corea elettrica di Henoch-Bergeron. Anche la corea fibrillare di Morvan sarebbe una varietà del paramioclono molteplice. Tutte queste sindromi si svilupperebbero, secondo Raymond, su un fondo di degenerazione neuropatica ereditaria. Successivamente (1900) il Raymond veniva alla conclusione che la mioclonia fosse una nevrosi, non una nevrosi autonòma, ma un'espressione frammentaria dell'isteria, con la quale avrebbe in comune, oltre alla sede nella corteccia cerebrale, anche la prognosi e la cura.

Altri osservatori, al contrario, vogliono assegnare al paramioclono molteplice un posto indipendente nel quadro nosologico; ma, in questo tentativo, si rende evidente la difficoltà di isolare, dal «caos delle nevrosi motorie», singole forme morbose, e di segnarne esatti i confini (Oppenheim).

L'Oppenheim considera come un tentativo fallito quello di alcuni AA. che vorrebbero far rientrare nell'isteria tutte le forme miocloniche, come vorrebbero Raymond e altri, pur ammettendo che esiste una forma isterica di questa malattia. Egli anzi afferma che «la forma non isterica della mioclonia costituisce una malattia a sè», di cui i casi dell'Unverricht sono un tipo speciale. Anche il Murri, il Moniz ed altri AA. ammettono la esistenza del paramioclono essenziale.

Ma, senza stare a riferire tutto ciò che è stato scritto dai diversi osservatori sulla posizione nosologica del paramioclono molteplice, a me sembra evidente che la ragione per cui, nel campo delle mioclonie, si incontra una grande difficoltà ad orientarsi, si debba ricercare sopratutto nel fatto che si è dato finora alla denominazione di mioclonia una comprensività troppo vasta, per cui è stata raggruppata sotto questo nome una troppo ricca serie di alterazioni motorie, le quali, sebbene presentino spesso notevoli somiglianze, sono per altro fra loro diverse per etiologia, patogenesi e substrato anatomopatologico. È facile perciò comprendere come noi, trovandoci, in questo campo tuttora in balìa di un incerto nosografismo, malgrado la molteplicità dei quadri e delle sindromi cliniche che si è, a volta a volta, tentato di individualizzare, non ci troviamo ancora in grado di renderci un esatto conto della questione.

Ad ogni modo, però, lo studio fatto in questi ultimi anni di numerosi casi clinici, nei quali, si presentavano disturbi motori, sotto forma di scosse cloniche o simili, ha portato una luce non trascurabile in questa questione, rendendo possibile di annettere alcuni quadri clinici, la cui posizione era incerta, ad alcune altre malattie note; o per lo meno ha contribuito a svelare punti di contatto o diversità prima sconosciute tra alcune delle numerose sindromi morbose, che si è tentato di isolare, in questo campo.

Per ciò non mi sembra di poco momento l'acquisizione, ormai indiscussa, che noi possiamo avere delle manifestazioni cloniche, parziali o diffuse, a seconda dei casi, *per lesioni organiche diverse,* a carico del sistema nervoso cen-

trale. È noto che contrazioni miocloniche furono osservate nella sclerosi multipla (Remak, Farge, Pic e Porot, ecc.); nella tabe dorsale (Strassmann e Kraft-Ebing); nella paralisi progressiva (Hermann, Oppenheim, Muratow); nella meningite sifilitica (Tinel e Cain); nello stadio secondario della lues (Simonelli); nell'emiplegia cerebrale infantile (Déjérine e Camus, König); nella atassia ereditaria (König, ecc.), e così via.

Di fronte a questo grande gruppo di manifestazioni miocloniche che sono sintomatiche di lesioni organiche diverse, o che si possono annettere ad altre entità nosologiche più o meno nettamente delimitate, dobbiamo porre tutti quegli altri casi, in cui a noi non è dato rilevare che il solo fenomeno mioclonico, o, insieme con esso, altri segni insufficienti a farci orientare verso qualche entità morbosa ben definita. Questi perciò dobbiamo, per ora almeno, di necessità catalogare nel gruppo delle «mioclonie così dette essenziali».

In passato si è fatto abuso di questo appellativo «essenziale» e qualche volta esso è stato adoperato anche a sproposito. Per quale ragione, ad es., si deve poter parlare di mioclonia essenziale (o paramioclono se del caso) quando si ha di fronte un isterico che presenta delle scosse muscolari? Oppure quando noi osserviamo queste scosse in un neurastenico, in un ticchioso, ecc.? In questi casi, conoscendo la malattia fondamentale, nella quale, insieme con gli altri sintomi, possono essere presenti anche dei fenomeni mioclonici, mi sembra che sarebbe più giustificato, se non altro a scopo di chiarezza, parlare di neurastenia, di isteria, ecc., con scosse cloniche, dando a queste ultime semplicemente il valore di un sintoma, che fa parte più o meno necessaria del quadro fenomenico caratteristico della malattia, a cui esse si accompagnano, la quale malattia deve avere una denominazione sua propria.

Per questa stessa ragione noi, osservando delle scosse cloniche, in un malato che per il complesso dei sintomi in esso rilevabili, giudichiamo affetto da encefalite epidemica, non facciamo certamente diagnosi di mioclonia, ma consideriamo questo disturbo motore come un semplice sintoma dell'encefalite epidemica. E si potrebbero addurre numerosi esempi analoghi.

A parte, dunque, i casi in cui il fenomeno motorio «mioclonia» può essere riferito ad una o ad un'altra malattia, che si rivela per altri segni, oltre a quello motore, mi sembra si dovrebbe riserbare la denominazione di mioclonia essenziale, come fanno lo Schupfer e altri, per quelle forme morbose che, in verità, appaiono sempre più rare, e che si manifestano con questo solo sintoma: mioclonia. Delle quali forme ci sfugge, per ora, in modo completo, l'agente etiologico; ed il reperto istologico risulta completamente negativo, come nel caso di Friedreich ed in qualche altro caso.

Intanto, nell'attesa che nuove ricerche ci portino qualche chiarimento in questa questione del mioclono essenziale, inteso nel senso che ho esposto, mi sembra necessario, come ho già accennato, di sgombrare il terreno di tutte quelle forme di mioclonia, che per una ragione o per l'altra dobbiamo ritenere sintomatiche di altre malattie che si contraddistinguono per un insieme di caratteri loro proprii. Così dovrebbero essere escluse dal capitolo delle mioclonie tutte le forme di neurastenia, di isterismo, di tics, ecc., e tutte quelle malattie

organiche (comprese le malattie tossiche ed infettive) in cui la contrazione mioclonica può eventualmente esser presente senza per altro costituirne il sintoma esclusivo o fondamentale.

Il fatto, che può osservarsi, in diverse malattie, un disturbo motore analogo, non può evidentemente condurre all'affermazione che esse sieno identiche, ma potrà solo far supporre che lo stesso fenomeno motore può prodursi per cause diverse, le quali hanno capacità di alterare uno stesso meccanismo.

Secondo la maggior parte degli AA. anche la corea di Henoch-Bergeron, la corea fibrillare di Morvan e, con qualche riserva anche la miochimia (Kny, Schultze) non sono altro che una varietà del paramioclono molteplice di Friedreich. E lo stesso Morvan è inclinato a creder ciò, per il quadro da lui descritto.

Per la malattia di Dubini o corea elettrica di Dubini, la maggior parte di coloro che se ne sono occupati (ad es. Grocco) ammettono delle lesioni cerebrali e talvolta anche lesioni del midollo e dei nervi periferici. L'anatomia patologica, ricorda lo Schupfer, talora rilevò in questa malattia lesioni cerebrali associate ad alterazioni nel midollo o nei nervi, mentre altre volte non fece scorgere alcuna alterazione del sistema nervoso; e ciò verrebbe in appoggio (Schupfer) dell'ipotesi che la corea di Dubini sia una malattia di natura infettiva, ciò che è reso probabile anche dalla febbre, dall'esito spesso mortale, ecc. Per queste ragioni ed anche per le analogie della corea del Dubini con l'encefalite epidemica, osservata da noi in quest'anno, messe in luce prima di ogni altro da Bignami, mi sembra che la malattia del Dubini non debba far parte del gruppo delle mioclonie essenziali, ma debba considerarsi come malattia a sè.

In questo gruppo sotto la denominazione, cioè, di mioclonia essenziale, si dovrebbero riunire: il paramioclono molteplice di Friedreich e quelle altre forme di mioclonia, che pur non presentando i precisi caratteri clinici del tipo descritto da Friedreich, ad esso si avvicinino e per le quali, come in esso, non sia possibile mettere in evidenza segni di altre lesioni a carico del sistema nervoso e di altri apparati, i quali ci spieghino il fenomeno motore, nè sia possibile scoprire l'agente etiologico ed il substrato anatomopatologico.

Si potrebbero perciò raggruppare le mioclonie come nello schema seguente:

I. Mioclonie sintomatiche (1):

a) Mioclonie da lesioni organiche del sistema nervoso.

b) Mioclonie delle malattie tossiche ed infettive (malaria, sifilide, malattie gastro-intestinali, renali, corea del Dubini, encefalo-mielite epidemica, ecc.).

c) Mioclonie dei nevrastenici, degli isterici, ticchiosi, ecc.

(1) A rigore di termini, il gruppo delle mioclonie sintomatiche non avrebbe affatto ragione di esistere; poichè si dovrebbe parlare invece di lesioni organiche del sistema nervoso con mioclonie, ecc., ecc.; ma io lo conservo qui, provvisoriamente, e solo per chiarezza di esposizione.

II. Mioclonie essenziali:

a) Paramioclono molteplice di Friedreich.

b) Corea elettrica di Henoch-Bergeron.

c) Corea fibrillare di Morvan.

d) Miochimia (?) di Kny-Schultze.

Dobbiamo inoltre classificare a parte:

1° L'epilessia mioclonica di Unverricht.

2° La mioclonia con nistagmo di Lenoble-Aubineau.

3° La corea cronica di Huntington.

La mioclonia con nistagmo di Lenoble-Aubineau è un'affezione congenita del sistema nervoso, che compare in modo familiare e la cui caratteristica è un nistagmo che si osserva costantemente, al quale si aggiungono contrazioni muscolari cloniche di diversa intensità ed estensione. Questa malattia colpisce individui gravemente tarati, con stigmate degenerative gravi, così che si potrebbe anche, per questa ragione, raggrupparla tra le mioclonie sintomatiche di alterazioni degenerative ereditarie.

La corea cronica di Huntington, per i caratteri del disturbo motorio, per l'eredità similare, per l'inguaribilità, per i disturbi mentali progressivi, per i reperti anatomici, costituisce, in un buon numero di casi, un tipo morboso abbastanza caratteristico e si differenzia perciò, spesso, in modo facile dalle sindromi che ho raggruppate sotto la denominazione di mioclonie essenziali, quantunque si possano avere, nel corso di questa malattia, a lato di movimenti coreici, anche delle scosse cloniche e possano osservarsi delle forme di passaggio tra l'un quadro morboso e l'altro.

L'epilessia mioclonica di Unverricht, nella quale il reperto anatomico, negativo in alcuni casi (Burr, Santenoise), fu, in altri, positivo con alterazioni gravi dell'encefalo e del midollo spinale (Lafora-Glück), costituisce, secondo la maggior parte degli AA. (Unverricht, Oppenheim, Schupfer, ecc.) un tipo a sè, bene individualizzato.

La corea del Sydenham, per i numerosi caratteri che le sono propri, va, anch'essa considerata come malattia a sè.

Anatomia patologica e patogenesi delle mioclonie.

Dopo il risultato negativo dell'esame anatomico del caso di Friedreich, eseguito dallo Schultze, pochi altri casi sono giunti all'autopsia ed i reperti sono stati, in genere, poco concludenti.

Negativi furono gli esami di Egger e di Löffler.

Hunt trovò nel suo caso di mioclonia, un'evidente ipertrofia dei muscoli colpiti, contemporaneamente ad un reperto normale nel sistema nervoso centrale.

Stadler trovò manifestazioni atrofiche nei muscoli colpiti, le quali son da riferire alla combinazione delle manifestazioni miocloniche con l'atrofia muscolare simultaneamente esistente.

Murri, che ebbe l'opportunità di sezionare tre cadaveri di malati di policlonia, trovò alterazioni varie della corteccia rolandica, che egli considera, non come lesioni proprie delle policlonie, ma unicamente come testimoni autorevoli che additano la sede originaria del disordine motorio, notato durante la vita.

Poggio, in un caso di paramioclono molteplice osservato in un vecchio di 69 anni, trovò nella corteccia: alterazioni atrofiche leggere con lipocromatosi più o meno spiccata, in un discreto numero di cellule, distribuite più o meno uniformemente, in tutte le parti dell'encefalo esaminate; nel midollo spinale: presenza di lipocromi nella maggior parte delle cellule radicolari e in quelle della colonna di Clarke, i quali in tutta l'altezza delle colonne radicolari e specie nel tratto lombare, s'accompagnavano pressochè in ogni cellula, a lesioni più o meno spiccate, talora molto profonde e per lo più di carattere recente. Nella colonna di Clarke, invece, le alterazioni coesistenti coi lipocromi erano solo iniziali o discrete. Le altre cellule midollari (solitarie o a gruppi) presentavano alterazioni come quelle dell'encefalo. Nessuna proliferazione della nevroglia in nessun punto dell'asse cerebro-spinale; alterazioni vasali leggere; nessuna infiltrazione perivascolare o della sostanza nervosa.

Paviot e Nové-Josserand trovarono alterazioni infiammatorie che colpivano, dall'alto in basso del nevrasse, le meningi molli e gli spazi perivascolari del parenchima nervoso, con predominanza nella corteccia cerebrale. Questi reperti presentavano una grande somiglianza con quelli osservati nella corea cronica.

Nell'epilessia mioclonica di Unverricht, Lavastine, in un caso, non trovò lesioni che avessero un qualche significato.

Mott trovò un assottigliamento delle circonvoluzioni cerebrali e della sostanza grigia, con anomalie pigmentarie nelle cellule gangliari della zona corticale motoria, nelle cellule di Betz e nelle grosse cellule gangliari delle corna anteriori del midollo spinale.

Rossi e Gonzales in un caso di epilessia con mioclonia trovarono una profonda atrofia di tutto il sistema nervoso, di cui era difficile accertare la sede dell'inizio, se cioè avesse in primo luogo colpito gli strati più superficiali delle cellule gangliari della corteccia o piuttosto gli elementi cellulari del midollo spinale e gli stessi gangli intervertebrali. Le alterazioni osservate nei nervi periferici, apparivano anch'esse l'espressione di un processo degenerativo. Gli AA. trovarono, dunque, come essi si esprimono, « degenerazioni di tutti gli organi centrali e periferici del sistema nervoso; degenerazione che, su fondo ischemico, nel cervello prevaleva nelle due zone rolandiche e nel piede della terza circonvoluzione frontale destra e sinistra; in quei punti, cioè, della corteccia dove clinicamente e sperimentalmente si designa la zona epilettogena ».

Clark e Prout, descrissero nell'epilessia mioclonica, alterazioni nel 2° e 3° strato della corteccia e cromatolisi in alcune cellule di Betz.

Volland ha esaminato il cervello di 4 individui morti di epilessia mioclonica ed ha osservato, a lato di alterazioni corticali lievi, dei processi degenerativi gravi a carico delle cellule nervose delle corna anteriori del midollo.

Jacquin e Marchand, in un caso di mioclonia epilettica, hanno trovato una meningite cronica, con estesa sclerosi corticale.

Sioli, in un caso di epilessia mioclonica, tipo Unverricht-Lundborg, trovò un aumento della glia cellulare e nevroglica specie nelle circonvoluzioni centrali. Nel midollo spinale trovò degenerazione del fascio di Hellweg, a cui non si può attribuire uno speciale significato per la spiegazione delle mioclonie, e non altre alterazioni degne di nota. Nel cervelletto potè dimostrare una particolare alterazione, manifestantesi con un accumulo assai abbondante di lipoidi (che si colorano in rosso con lo scarlatto), localizzato al nucleo dentato, restando integre le cellule gangliari di questo nucleo. Questo accumulo di lipoidi si estendeva anche nella sostanza bianca degli emisferi cerebellari ed anche un po' verso il ponte. Non si notò in queste zone una scomparsa delle guaine mieliniche dimostrabile con la colorazione elettiva di queste ultime.

Lafora-Glück, in un caso di epilessia mioclonica trovarono numerosi corpi amiloidi nell'interno delle cellule gangliari, nel 2° e 3° strato della corteccia, nelle cellule dei tubercoli quadrigemelli, del talamo ottico e delle corna posteriori del midollo spinale. Alcune cellule delle circonvoluzioni centrali erano atrofiche; le cellule di Betz normali. Nel 2° e 3° strato della corteccia le cellule granulari e le piramidali dimostrarono dissoluzione delle zolle di Nissl, nucleo eccentrico, scomparsa dei prolungamenti protoplasmatici.

Da questo rapido cenno sui risultati delle ricerche anatomiche nelle mioclonie, si desume che i casi in cui fu potuta eseguire l'autopsia ed un accurato esame istologico sono molto rari e che non si può fino ad ora parlare di un substrato istopatologico caratteristico del paramioclono molteplice.

Se si fa astrazione dai reperti istologici trovati nei casi di epilessia con mioclonia, nei quali è ben difficile discriminare le lesioni proprie delle mioclonie da quelle proprie dell'epilessia concomitante, a me sembrano di grande interesse i reperti del Murri, del Poggio e quelli di Paviot e Nové-Josserand. In tutti questi casi la diagnosi che era stata posta durante la vita dei pazienti era stata rispettivamente di policlonia o paramioclono molteplice (Murri), di paramioclono molteplice (Poggio), di mioclonie (Paviot e Nové-Josserand); non vi erano, cioè, in tutti questi malati, altri segni che potessero far pensare ad altre malattie, di cui le manifestazioni motorie potessero far parte, come sintoma. Si trattava, cioè, di casi di così detta policlonia essenziale. Ora, l'anatomia patologica, mettendo in rilievo le alterazioni suaccennate, se pur non ha chiarito in modo completo il quadro morboso, ci ha tuttavia fornito dei dati che, pur non essendo caratteristici, danno però, in qualche modo, ragione dei fenomeni osservati nel vivente e riescono a tranquillare almeno in parte il nostro spirito. E nello stesso tempo ci dimostra come anche i casi che, a ragione, debbono essere clinicamente classificati tra le mioclonie essenziali, talvolta almeno, lasciano riconoscere, anche coi mezzi di cui oggi disponiamo, qualche alterazione morfologica del sistema nervoso.

Si comprende facilmente, come per l'esiguità dei dati anatomici a noi noti su questa malattia, la conoscenza dell'alterato meccanismo nervoso, che è a

base di essa, ci manchi fino ad ora in modo quasi completo e perchè resti ancora insoluto il problema della sua patogenesi. Raymond si schiera tra coloro che ammettono un'origine corticale e sottocorticale delle mioclonie. Egli si riferisce alla frequenza con cui è stata osservata la mioclonia insieme alla epilessia, cioè, egli dice, ad un accidente convulsivo di cui l'origine corticale non è discutibile. L'origine corticale delle clonie ci metterebbe in grado di spiegarci la predominanza abituale degli spasmi mioclonici da un lato o la loro unilateralità, osservata in certi casi. « Quanto a precisare di più le mie idee », egli dice, « sulla sede esatta e la natura del processo, io dichiaro francamente che mi è impossibile di farlo ».

Anche Odd e Carthy ammettono che le mioclonie sieno prodotte per una lesione dei centri corticali e delle sezioni intracerebrali delle vie piramidali.

Il Murri, che ha trattato con grande profondità questo argomento, ravvicina le clonie alle coree e ritiene che questi disturbi motori sieno l'espressione di uno stato clonogeno o coreogeno della corteccia cerebrale, che possono coesistere in uno stesso individuo. Avendo egli trovato delle lesioni anatomiche nella corteccia cerebrale, in alcuni casi di policlonia e in altri casi di corea, egli ritiene che la sede di questi disturbi motori debba ricercarsi nella corteccia cerebrale. Egli non riconosce poi differenze sostanziali tra il fenomeno corea e il fenomeno clonia, perchè, egli dice, stimolando leggermente e sempre uniformemente un'area della zona rolandica si possono provocare sia le clonie che le coree e perchè in uno stesso malato si possono osservare ambedue questi disturbi motori.

Perciò egli fa delle clonie e delle coree non solo una sintesi anatomica, ma anche una sintesi clinica, pur riconoscendo di non aver potuto trovare che la prova indiziaria della sede dell'alterato meccanismo che è a base della clonia e della corea, e pur ammettendo che lo stato clonogeno e lo stato coreogeno della corteccia non sono perfettamente identici.

Egli fa rilevare che una distinzione nosologica delle policlonie e delle coree desunta dalle particolarità, osservate nel fenomeno stesso di questi moti involontari, non ha ancora condotto a stabilire differenze essenziali fra diverse malattie. E sostiene che questi moti involontari non hanno che il valore di un sintoma esprimente un disordine materiale della zona rolandica.

Molti altri scrittori sostengono l'origine corticale delle mioclonie: Grawitz, Gaupp, Stewart, Minkowski, Seppilli, ecc.

Il Friedreich, per l'interpretazione patogenetica del suo caso di paramioclono molteplice, ammetteva che « in certi gruppi delle cellule ganglionari delle corna anteriori del midollo, si avesse uno stato di eccitabilità esagerata, che produce delle scosse muscolari che si ripetono a brevi intervalli e l'esagerazione dei riflessi ».

Anche l'Unverricht ammise che si tratti di una eccitazione dei gangli motori nei cordoni grigi del midollo spinale; ed a sostegno di ciò citava la simmetria e l'isocronia dell'affezione ed il fatto che in essa sono presi a preferenza alcuni determinati gruppi muscolari, precisamente come avviene nelle amiotrofie spinali. Egli portava a sostegno della sua ipotesi le esperienze del Turt-

schainow, nei cani, nei quali con iniezioni di acido fenico nelle vene, si provocarono delle contrazioni miocloniche, che persistevano anche dopo tolto il cervello, dopo sezionati i peduncoli cerebrali ed anche dopo tagliato in alto il midollo spinale. L'Unverricht escluse la genesi corticale delle mioclonie, perchè, secondo il suo modo di vedere, i gangli corticali producono soltanto movimenti coordinati, ma non generano mai un clono isolato dei singoli muscoli, come il *supinator longus*, ecc. Questa affermazione è contradetta dalle esperienze di Förster e Schorrington, riferite dal Murri a sostegno della sua tesi sull'origine corticale delle mioclonie, secondo le quali esperienze, con uno stimolo lieve di un'area della zona rolandica, si può avere la contrazione di un muscolo (monoclono) o di più muscoli (policlono) d'un sol lato, ma anche di muscoli corrispondenti dei due lati (paraclono).

Contro l'origine corticale delle mioclonie lo Schupfer mette in rilievo che la fisiologia non ci ha mai dimostrato contrazioni cloniche di origine corticale che colpiscano fascetti di fibre o singole fibre muscolari, come possono osservarsi in alcuni casi di mioclonia.

I sostenitori della teoria corticale. come ricorda lo Schupfer, dicono che essa è provata dalla presenza dell'epilessia, dal fatto che le clonie si esagerano nelle eccitazioni psichiche ed in vicinanza degli accessi epilettici e dal fatto che contrazioni cloniche si possono avere in varie malattie del cervello e specialmente delle zone rolandiche. Contro la teoria spinale starebbe la mancanza di atrofia o di pseudoipertrofia dei muscoli e la mancanza di lesioni spinali in casi di mioclonie non epilettiche. La presenza di attacchi epilettici indica, secondo lo Schupfer, che la corteccia partecipa al processo; ma ciò non equivale a dire che essa è l'unica sede, poichè autori degni di fede ammettono per l'epilessia un componente corticale ed uno basale. Le contrazioni fascicolari e fibrillari della paralisi progressiva e delle altre affezioni della zona rolandica possono dipendere dall'eccitazione abnorme che per le vie piramidali viene arrecata alle cellule delle corna anteriori o dall'azione di quello stesso virus che è causa delle lesioni cerebrali. La mancanza dell'atrofia e della pseudoipertrofia muscolare delle mioclonie, secondo lo Schupfer, nulla indica; chè colla stessa ragione potremmo maravigliarci che uno stimolo così lungo delle cellule corticali non conduca a fenomeni paralitici; e neanche la mancanza di lesioni grossolane del midollo spinale ha importanza, perchè in tali casi non dovremo attenderci che lesioni minime e queste non mancano mai.

Il Poggio, in base alle gravi alterazioni anatomiche delle cellule nervose delle corna anteriori del midollo lombare da lui trovate nel suo caso di paramioclono, ritiene che la « patogenesi di questa malattia debba ricercarsi in una irritazione cronica delle cellule radicolari anteriori, secondo l'ipotesi del Friedreich ».

Volland, il quale ha trovato delle alterazioni lievi nella corteccia ed alterazioni gravi nelle cellule delle corna anteriori del midollo, è indotto ad ammettere una localizzazione corticale per le convulsioni epilettiche ed una localizzazione spinale per le mioclonie; e ritiene che i prodotti regressivi, che si formano nel midollo, lo mettano in uno stato di sovraeccitabilità da risentire facilmente

sia gli stimoli che ad esso arrivano dalla periferia, sia quelli che provengono dai centri superiori.

Robitscheck ritenne dimostrata l'opinione di Friedreich, avendo egli ottenuto in un paziente, in una narcosi cloroformica che andava diventando successivamente più profonda, prima la scomparsa della coscienza, poi delle contrazioni miocloniche, mentre allo svegliarsi del paziente le manifestazioni tornarono in senso inverso. Dana accenna ai disturbi trofici dei muscoli colpiti che compaiono incidentalmente, nella mioclonia, i quali ugualmente dimostrerebbero un'affezione delle cellule gangliari delle corna anteriori. Vanlair ritenne come momento genetico importante per la mioclonia una aumentata eccitabilità degli elementi spinali sensitivi, in seguito ad irritazione periferica; la sua opinione fu sostenuta da Homén.

Contro l'origine corticale delle mioclonie si adduce anche il fatto che i reperti istologici positivi, nella miocIono-epilessia, di Volland, Rossi e Gonzales, Lafora-Glück e altri, più d'una volta addotti come prova della teoria corticale delle manifestazioni miocloniche, non sono nè univoci nè concordi, sia perchè essi furono riscontrati in casi di mioclonia associati ad epilessia, sia perchè le alterazioni si estendevano anche alle cellule gangliari del midollo spinale (Rossi e Gonzales, Lafora-Glück).

L. Pierce Clark, in un suo recente lavoro critico sulle mioclonie, sostiene che la mioclonia essenziale sia un'entità dipendente da alterazioni, di probabile origine congenita e di carattere ultramicroscopico, localizzate nelle vie motorie extrapiramidali.

Il Clark, a proposito dell'origine delle mioclonie essenziali, riferisce le idee di Hunt, secondo il quale il corpo striato è il grande centro infracorticale di controllo e regolazione dei movimenti automatici ed associati. Esso sarebbe, secondo Hunt, costituito di due sistemi di cellule: 1° piccole cellule gangliari del nucleo caudato e *putamen* (neostriate); 2° grandi cellule del *globus pallidus* (pallidali). La funzione delle cellule neostriate sarebbe inibitoria e coordinatoria; quella delle cellule pallidali sarebbe motoria. La presenza di una rigidità muscolare, di tremore ritmico, corea, atetosi, spasmi tonici, clonici e mobili, dipenderebbero dalla estensione e distribuzione delle lesioni nel corpo striato e dal grado relativo d'interessamento dei due sistemi cellulari.

Il *globus pallidus*, egli dice, è il nucleo motore del corpo striato e per mezzo delle sue connessioni con importanti centri della regione ipotalamica, nucleo rosso, corpo subtalamico, e *substantia nigra*, esercita un'azione di controllo sul sistema nervoso intersegmentale per mezzo delle vie extrapiramidali. Il corpo striato ha quindi strette relazioni con la corteccia cerebrale, il cervelletto ed i meccanismi sensoriali periferici per mezzo delle sue connessioni col grande centro correlatore sensoriale, il talamo ottico.

Lesioni (vascolari e perivascolari, degenerazioni tossiche, tumori, lues, infiammazione, ecc.) che colpiscano il neostriato debbono essere cercate in futuro, dice Clark, se noi vogliamo comprendere il delicato ed intricato meccanismo di un disturbo del controllo tonico, leso negli spasmi mobili e nelle mioclonie.

Già da tempo, del resto, si discute sull'importanza che hanno le lesioni dei gangli centrali (talamo ottico, regione subtalamica, nucleo lenticolare e loro sistemi) per la produzione di diversi tipi di alterazioni motorie (emicorea, emiatetosi, emitremore, morbo di Parkinson, ecc.).

Sono note a questo riguardo le ipotesi di Charcot-Raymond che ammettevano un fascio coreatico-atetosico nella capsula interna; quella di Kahler e Pick che rendevano responsabile della produzione di questi disturbi motorî una irritazione delle vie piramidali, sia nella capsula interna, sia nei peduncoli cerebrali, sia anche nel ponte; è anche nota l'ipotesi di Anton, Hartmann, Vogt, Freund, ecc., i quali ammettono una specie di antagonismo tra il talamo e il nucleo lenticolare, per cui il nucleo lenticolare funzionerebbe come un apparato inibitore per i movimenti automatici, localizzati nel talamo; la teoria di Bonhöffer, secondo il quale l'emicorea e l'emiatetosi hanno origine da lesioni del braccio congiuntivo; l'ipotesi di Bignami e Nazari, secondo la quale la genèsi del disordine coreico dei movimenti deve ricercarsi in lesioni localizzate lungo le vie per le quali si stabilisce una connessione fra il cervelletto e il cervello, attraverso la cuffia del peduncolo, per mezzo del braccio congiuntivo, del nucleo rosso, dell'irradiazione della calotta, del talamo ottico e della corona raggiata di questo.

Flatau e Sterling opinano che disturbi motorî diversi (tremore ritmico, movimenti atetosici, coreatici) possono presentarsi in tutte le parti del corpo, per processi morbosi localizzati nella regione dei tubercoli quadrigemelli. La base anatomica di questi movimenti è, secondo questi AA., costituita probabilmente da vie che conducono dal cervelletto, attraverso i suoi peduncoli, ai nuclei rossi e ai tubercoli quadrigemelli; e vi prendono probabilmente anche parte la *substantia reticularis*, la sostanza grigia centrale in vicinanza dell'acquedotto di Silvio e le masse grigie del ponte.

L'importanza delle vie motorie extrapiramidali per la produzione di questi disturbi motorî è confermata poi anche dagli esperimenti di Wallenberg, negli animali, in base ai quali, questo A. ammette che per tali vie passino prevalentemente impulsi centrifugali, diretti al midollo spinale, e che provengono dai centri coordinatori (cervelletto, nucleo vestibolare, olive (?)) e servono alla regolazione dell'equilibrio; e vi passano forse anche, secondo Oppenheim, quegli impulsi che influenzano il tono muscolare e contribuiscono alla produzione dei movimenti automatici.

Storia clinica.

P. M., di anni 37, nubile, donna di casa. Entra nell'ospedale di San Giovanni in Laterano il giorno 3 giugno 1918. Nulla di notevole nell'anamnesi famigliare. Non ha abusato di vino, non fuma. Nega lues e malattie veneree. Ha avuto una gravidanza a termine, dieci anni fa, seguìta da infezione puerperale. Mai aborti. Mestruazioni regolari. Quattro anni fa dice di aver sofferto di esaurimento nervoso.

Dice di soffrire da circa due mesi di disturbi gastro-intestinali, con diarrea e tenesmo rettale; qualche volta anche vomito. Ha inappetenza.

Di tanto in tanto dice di aver febbre, preceduta da leggero brivido.

Avverte sensazioni vaghe al capo; rumori alle orecchie; senso di formicolìo in tutto il corpo.

Dice di sentirsi qualche volta agitata, qualche volta depressa.

Non ha mai sofferto di accessi convulsivi.

Racconta di essere stata masturbatrice fino a qualche anno fa.

All'*esame della malata*, fatto il giorno dopo l'ingresso in ospedale, si constatò:

Apparato scheletrico normalmente sviluppato. Stato di nutrizione e sanguificazione buono. Lingua arida, detersa. Lieve ipofonesi all'apice di destra, con lieve diminuzione del respiro.

Negativo l'esame dell'apparato cardio-vascolare e degli organi addominali.

Non si palpano gangli ingorgati nelle varie stazioni linfatiche. Albumina e zucchero nelle urine: assenti.

Ciò che attira l'attenzione, nell'inferma in esame, è la constatazione di scosse repentine, che prendono tutta la persona, ma specialmente gli arti superiori ed il capo. Si hanno così movimenti laterali del capo, di flessione degli avambracci, dei sussulti del tronco, ecc. Non si notano movimenti involontari dei muscoli mimici, all'infuori di tremori a scosse irregolari delle palpebre. Le contrazioni muscolari involontarie non sono ritmiche, ma compaiono ad intervalli irregolari, ora in un muscolo, o gruppo di muscoli, ora in un altro. Esse non sono simmetriche. Non è facile dire se sono influenzate dalla volontà, comparendo esse ad intervalli di tempo variabili, ma sembra che la malata riesca, almeno in parte, a dominarle. Le scosse cloniche sono osservabili anche nel completo rilasciamento dei muscoli, nel completo riposo a letto.

A carico dei muscoli oculari si osserva un aumento del tono di apertura nelle rime palpebrali. Paresi del muscolo retto esterno di sinistra e del retto superiore di destra. Nistagmo ora verticale, ora orizzontale. Diplopia omonima nel meridiano orizzontale e diplopia eteronima nel meridiano verticale (prof. Puccioni).

Incesso traballante per l'accentuarsi della policlonia nella stazione eretta, e per la facile emozionabilità della malata. Facili disordini vasomotorî (arrossamento repentino del viso di origine emotiva).

Tranne i fenomeni suesposti, non sono apprezzabili altri disturbi a carico del sistema nervoso (assenza di disturbi trofici, motorî, sensitivi, sensoriali, ecc.). Riflessi superficiali e profondi normali. Assenza di clono del piede e della rotula. Pupille eguali, di media ampiezza, bene reagenti alla luce. Non è possibile la ricerca della reazione all'accomodazione ed alla convergenza, per l'instabilità dei globi oculari (nistagmo).

Assenza di tremore intenzionale.

Le scosse cloniche rendono impossibile la ricerca di disturbi atassici.

Assenza di adiadococinesia.

Esame del fondo dell'occhio normale in ambedue gli occhi (Puccioni).

Reazione di Wassermann: negativa nel siero di sangue e nel liquido cefalorachidiano (De Blasi).

Alla puntura lombare il liquido spinale fuoriesce a pressione bassa. Normale il contenuto di albumina. Reazione di Nonne-Apelt negativa. Non linfocitosi.

L'esame del sangue non dimostra alterazioni notevoli nè del numero dei globuli rossi e bianchi, nè della formula leucocitaria, nè del contenuto di emoglobina.

Cutireazione positiva.

I sintomi suesposti continuano ad osservarsi nella malata fino all'ottobre Durante il mese di settembre ha un catarro bronchiale diffuso, con modiche elevazioni termiche, che cessano con cure adatte, completamente, ai primi di ottobre.

Nella seconda metà di ottobre si constata un aggravamento delle condizioni della malata. Non è più in grado di reggersi in piedi. Non riesce a nutrirsi da sè perchè agitata continuamente da scosse cloniche che prendono,

in momenti diversi, tutti i gruppi muscolari, a preferenza quelli del collo (con movimenti del capo), degli arti superiori, ed anche i muscoli del tronco, compresi i respiratorii.

L'esame nevrologico (30 ottobre 1918) non fa rilevare nulla di più di ciò che fu notato all'ingresso a carico del capo, del collo e degli arti superiori. La motilità dei muscoli del capo (tranne i disturbi oculari che persistono immutati), del collo, degli arti superiori è normale. La malata non è però capace di sedersi sul letto da sola. Non aumento del tono muscolare degli arti superiori. Riflessi tendinei e periostei degli arti superiori normali.

A carico degli arti inferiori si mette in evidenza un aumento del tono muscolare, specialmente a sinistra.

Diminuzione della forza in tutti e due gli arti inferiori. Persiste la capacità di compiere i diversi movimenti cogli arti inferiori, ma la malata avverte una difficoltà (dovuta forse all'ipertonia).

Riflessi patellari ed achillei esagerati, più evidentemente a sinistra.

Clono del piede a sinistra; non a destra.

Babinski ed Oppenheim assenti d'ambo i lati.

Sensibilità cutanea integra su tutta la superficie cutanea. Senso stereognostico ben conservato.

Riflessi addominali: non si provocano.

Riflessi congiuntivali, corneali, faringei, presenti.

Dermografismo vasoparalitico evidente nella cute del tronco.

Linguaggio normale.

Psiche normale.

Nella seconda decade di dicembre accusa dolore nelle regioni interne delle coscie. Non si leva più di letto da qualche tempo. Motilità attiva e passiva degli arti superiori pressochè normale. Riflessi tendinei e periostei degli arti superiori molto vivaci.

Impossibilità della malata di sedersi sul letto.

Si nota un'apprezzabile limitazione dei movimenti attivi degli arti inferiori, specie al sinistro, in tutti i segmenti. Tronchi nervosi indolenti alla pressione. Persiste l'ipertonia di ambedue gli arti inferiori.

Riflessi patellari vivaci d'ambo i lati con trepidazione epilettoide.

Clono del piede bilaterale, più evidente a sinistra. Assenza dei fenomeni di Babinski e di Oppenheim.

Nulla di mutato nei riflessi superficiali. Non aumento dell'eccitabilità idiomuscolare. Marcato dermografismo vaso-paralitico. Non alterazioni del trofismo. Scarso stimolo alla defecazione e alla minzione.

Continuano le scosse cloniche rapide, spontanee, specie ai muscoli del collo e degli arti superiori, che colpiscono successivamente e senza ordine i varî muscoli o gruppi di muscoli. Si nota, per esempio, che durante una scossa degli sternocleido-mastoidei, si ha, quasi contemporaneamente, una flessione delle due braccia, accompagnata da singhiozzo (contrazione del diaframma?). Non sono state mai osservate contrazioni parziali dei muscoli o contrazioni fascicolari.

Ogni piccolo stimolo provoca delle scosse cloniche, specie dei muscoli del collo, del dorso, dell'addome, delle braccia (specie dei flessori dell'avambraccio), con effetto locomotorio. Non si osservano movimenti clonici spontanei negli arti inferiori. Le clonie cessano durante il sonno. Dorme abitualmente tranquilla.

Non apprezzabili disturbi del linguaggio.

La puntura lombare eseguita nuovamente il 27 dicembre 1918 dà: liquido a pressione elevata, a getto.

Reazione di Nonne-Apelt positiva (opalescenza).

Conta degli elementi cellulari: (Camera di Fuchs-Rosenthal): 7 elementi per millimetro cubico.

Albumina (Esbach): 0.45 ‰.

Nei primi di gennaio 1919 comincia ad avvertire un senso di debolezza all'arto superiore destro che non è capace di sollevare che in parte. La forza della mano destra è diminuita. Sono possibili i movimenti di opposizione del

pollice alle altre dita sia a destra che a sinistra. Continuano le scosse cloniche al collo, agli arti superiori ed ai muscoli del tronco.

Persistono immutati gli altri sintomi.

Pupille bene reagenti alla luce.

Si notano disturbi del linguaggio: la pronunzia della parola è poco chiara; sembra che le parole escano tra i denti semichiusi.

Assenza dei disturbi della vescica e del retto.

Si lamenta di dolori alla radice delle coscie che si diffonderebbero lungo gli arti inferiori. I tronchi nervosi sono indolenti alla pressione.

Nel mese di febbraio si può constatare un aggravamento nei disturbi del linguaggio che è divenuto quasi incomprensibile, perchè la malata emette i suoni verbali a denti stretti, differenziando poco o affatto le sillabe. Comprende bene le domande ed esegue i comandi.

Non alterazioni della motilità della lingua e della mandibola. Deglutisce lentamente, ma senza rigurgito. Si nota un appiattimento dell'eminenza tenare di destra e del primo spazio interosseo con adduzione del pollice.

Fin dai primi di febbraio compare un catarro diffuso delle vie bronchiali con febbre, che non oltrepassa i 38°.

Il 28 febbraio 1919, si nota un focolaio di bronco-polmonite alla base del polmone sinistro. Le condizioni generali sono discrete. La coscienza è integra. Sono ancora più accentuati i disturbi del linguaggio; si può parlare di una vera e propria anartria. È difficile ed incompleta l'apertura della bocca e la protrusione della lingua.

La deglutizione dei cibi liquidi avviene abbastanza bene; riesce con difficoltà ad inghiottire i cibi solidi.

Lieve atrofia dell'eminenza tenare di sinistra.

Durante tutto il mese di marzo persistono i segni della bronco-polmonite confluente alla base sinistra con febbre ed espettorato purulento abbondante.

Persistono tutti i disturbi già notati a carico del sistema nervoso. Le scosse cloniche spontanee sono diminuite; ma compaiono anche con stimoli lievi (basta soffiare nella cute del viso). L'esame elettrico non si è potuto eseguire perchè la malata non si prestava a tale esame, per la presenza delle scosse cloniche, che avevano un rilevante effetto locomotorio.

Eseguito nuovamente l'esame del fondo dell'occhio il 25 marzo 1919 è risultato normale in ambo gli occhi.

Nella seconda metà di marzo le scosse cloniche si sono fatte più rare e non compaiono con la prontezza abituale agli stimoli cutanei. Perde feci e urine nel letto.

Durante la prima decade di aprile 1919 hanno persistito i fatti obbiettivi polmonari con febbre elevata (39° e 40° C.). Le condizioni della malata si sono andate gradualmente aggravando, pur persistendo la lucidità della coscienza.

Obitus il 13 aprile 1919.

Reperto necroscopico (dopo 24 ore dalla morte). — Nulla di notevole negli organi del collo.

Tiroide: Di volume e colorito normale; normale l'aspetto e colorito di sezione.

Pleurite sierofibrinosa destra.

Pleurite fibrinosa sinistra.

Polmone destro: Sclerosi tubercolare dell'apice. Bronchite purulenta, specialmente del lobo inferiore. Congestione ed edema polmonare. Numerosi focolai di bronco-polmonite cancrenosa del lobo inferiore.

Polmone sinistro: Polmonite indurativa del lobo inferiore con piccoli focolai suppurativi disseminati. Congestione ed edema del lobo inferiore.

Cuore ed *aorta*: Normali (peso del cuore 230 gr.).

Fegato: di volume normale a superficie liscia (peso gr. 1775). Superficie di sezione variegata.

Milza: Lievemente aumentata di volume (peso gr. 225).

Reni (peso gr. 160): Di volume normale; notevole la consistenza. Capsula facilmente distaccabile, senza decorticazione.

Capsule surrenali: Normali.

Cervello: Nulla di notevole a carico delle meningi. Circonvoluzioni evidenti; solchi ben pronunciati. Le circonvoluzioni sembrano assottigliate.

Alle sezioni vertico-trasversali nulla di abnorme.

Nulla di abnorme a carico del cervelletto e del midollo.

Reperto istologico (1). — Il materiale venne prelevato dalla corteccia frontale, dalle regioni rolandiche, dalle circonvoluzioni temporali, parietali, calcarina e dal corno d'Ammone, dai nuclei della base, in numerosi piccoli blocchi che vennero fissati in alcool a 96°, in formolo al 10 %, in Gliabeize, in liquido di Müller. Dal cervelletto, dal ponte e dal bulbo vennero prelevati altri piccoli blocchi e vennero fissati negli stessi liquidi.

Del midollo spinale vennero prelevati dei segmenti a diverse altezze (midollo cervicale, dorsale, lombare, sacrale) e vennero ugualmente fissati negli stessi liquidi.

Venne prelevato anche un tratto di nervo mediano e venne fissato parte in formolo al 10 %, parte in alcool a 96°, parte in liquido di Müller.

Dal materiale in alcool, con inclusione in celloidina, vennero eseguiti il metodo di colorazione con il bleu di toluidina, col cresilvioletto, con la tionina, il metodo di Van Gieson, quello di Heidenhain con ematossilina ferrica; senza inclusione il metodo di Unna-Pappenheim.

Dal materiale in formolo: il metodo di Spielmeyer per le guaine mieliniche; il metodo di Daddi-Herxheimer per il grasso; il metodo di Bielschowsky; la colorazione con ematossilina-eosina; il metodo di Merzbacher per la nevroglia; di Weigert (elastica).

Dal materiale in Müller: il metodo di Marchi; il metodo di Weigert-Wolters.

Dal materiale in Gliabeize: il metodo di Alzheimer IV (con ematossilina Ribbert); il metodo di Alzheimer V (con la miscela di Mann); il metodo di Weigert per la nevroglia.

Per i corpi ialini endocellulari, di cui parlerò in seguito, vennero inoltre eseguiti numerosi metodi di colorazione: il metodo di Best; la reazione con lo iodio nelle sezioni microscopiche, con la soluzione di Lugol e acido solforico; il metodo di Weigert per la fibrina; il metodo di Lorrain-Schmith; il metodo di Russel, l'ematossilina-eosina, ecc.

Cervello. — In tutte le sezioni esaminate, con i diversi metodi su indicati, praticate nei blocchi delle circonvoluzioni frontali, rolandiche, parietali, temporali, occipitali (calcarina), del corno d'Ammone, non ho osservato alterazioni degne di nota nella *pia madre cerebrale*.

Nelle circonvoluzioni delle diverse regioni cerebrali esaminate, la *struttura architettonica* della corteccia è ben conservata, con le caratteristiche proprie delle diverse zone corticali. Le *cellule nervose* non appaiono diradate; esaminate in sezioni colorate con il bleu di toluidina presentano la forma e il volume normali; all'infuori di lieve dissoluzione delle zolle di Nissl, constatabile nelle cellule dei diversi strati corticali, un po' più accentuata nelle cellule piramidali, non si osservano con questo metodo altre alterazioni speciali delle cellule nervose.

Anche le *cellule di Betz*, all'infuori di lievi fatti di cromatolisi, non offrono nulla di particolare all'esame.

Il reticolo *fibrillare endocellulare* è ben conservato. Coi *metodi di Daddi-Herxheimer e di Marchi* si osserva la presenza di scarse gocciole colorate rispettivamente in nero e in rosso in molte cellule nervose, in tutti i diversi strati corticali. In alcune cellule nevrogliche, collo scarlatto, si mettono in evidenza alcune gocciole di grasso, specie negli strati corticali profondi.

Non si nota un aumento delle *cellule satelliti*. Assenza di proliferazione *nevroglica cellulare* e *fibrillare*. Le *pareti dei vasi corticali* non sono ispessite e non presentano proliferazioni degli elementi cellulari, nè si notano elementi di essudazione infiammatoria nelle guaine linfatiche perivasali; nelle quali coi metodi adatti non si osservano che scarse ed insignificanti quantità di grasso.

(1) Ho eseguito l'esame istologico del sistema nervoso nel Laboratorio anatomo-patologico della R. Clinica Psichiatrica di Roma.

Coi diversi metodi di ricerca adoperati non sono state messe in evidenza alterazioni apprezzabili a carico delle fibre nervose e dei cilindrassi.

Assenza di emorragie o di focolai di rammollimenti corticali.

La sostanza bianca sottocorticale e il centro ovale non offrono, all'esame, modificazioni strutturali apprezzabili.

Nuclei della base. — Assenza di alterazioni degne di nota sia a carico degli elementi ectodermici che mesodermici. Il numero delle cellule nervose appare normale. La maggior parte di esse presenta una scomparsa delle zolle di Nissl, più o meno accentuata.

Assenza di proliferazioni nevrogliche sia cellulare che fibrillare. Assenza di alterazione delle fibre nervose e dei vasi.

Istmo dell'encefalo. — All'esame di numerose sezioni praticate a diverse altezze non si incontrano alterazioni apprezzabili a carico dei diversi elementi costitutivi di questo tratto dell'encefalo, all'infuori di una cromatolisi discreta di numerose cellule nervose dei varî nuclei che hanno sede in questa regione.

Cervelletto. — Nella pia madre cerebellare non si osservano alterazioni di sorta nelle sezioni colorate col bleu di toluidina.

Nelle sezioni colorate col metodo di Marchi si osservano nella pia madre numerose piccole gocciole nere, sia isolate, sia raggruppate (4-5 e anche più per gruppo), che spesso si trovano anche più abbondanti nelle guaine linfatiche perivasali.

Alcuni vasi che dalla pia madre si approfondano nello strato molecolare contengono notevole quantità di gocciole che si colorano in nero coll'acido osmico. In tutto l'ambito dello strato molecolare non si incontrano che scarsissime gocciole nere, all'infuori dei vasi.

Col metodo di Marchi, nello strato della corteccia cerebellare dove hanno sede le cellule di Purkinje, già ad un piccolo ingrandimento, si nota una sottile zona di tessuto, dove si osservano numerosi punticini neri, che danno risalto a questa parte di corteccia, che viene a costituire così come una zona, interposta tra lo strato molecolare e quello granuloso. Le cellule di Purkinje sono comprese nello spessore di questa zona che si osserva ininterrotta, in tutti i tratti della corteccia cerebellare esaminati.

Esaminando a più forte ingrandimento si osservano, in questo stesso tratto della corteccia cerebellare, numerosi aggruppamenti di gocciole nere, raccolte le une vicino alle altre, come avviene per le cellule granulo adipose.

Nelle cellule di Purkinje, anche a forte ingrandimento, non si osservano sostanze annerite dall'acido osmico.

Nello strato granuloso si osservano anche, con lo stesso metodo, numerosi aggruppamenti di gocciole nere, ma in numero evidentemente inferiore a quello notato nella zona di corteccia corrispondente alla sede delle cellule di Purkinje.

Si nota, infine, nello strato granuloso, come una fine polvere nera, diffusa tra i singoli elementi cellulari che lo costituiscono.

Sono anche frequenti vasi carichi nelle loro pareti di gocciole tinte in nero dall'acido osmico.

Nel centro midollare del cervelletto, col Marchi, si osservano numerose fibre annerite, sparse in modo irregolare e numerosi aggruppamenti di piccole gocce nere, riunite a gruppi (cellule granulo-adipose).

Nei preparati coloriti col bleu di toluidina non si mettono in rilievo alterazioni degne di nota nei diversi strati della corteccia cerebellare, all'infuori delle cellule di Purkinje che sembrano qua e là diminuite di numero; in alcune di esse i blocchi di Nissl sono totalmente scomparsi, in altre la cromatolisi è meno accentuata, sebbene evidente.

Assenza di proliferazioni nevrogliche.

Assenza di infiltrati nelle guaine linfatiche dei vasi del cervelletto.

Col metodo di Daddi-Herxheimer il tratto di sostanza bianca compreso tra le volute della lamina grigia costituente i nuclei dentati, sia dell'emisfero destro che del sinistro, si presenta tappezzato di numerosissime cellule granulo-adipose, che spiccano per la loro colorazione in rosso sul fondo tinto in violaceo dall'ematossilina. È colpita, cioè, da grave degenerazione grassa quell'area di sostanza bianca cerebellare, dove decorrono le fibre nervose che vanno a costituire i peduncoli cerebellari superiori.

Nello strato di tessuto cerebellare, corrispondente alla *capsula esterna del nucleo dentato o plesso extraciliare* si osservano anche grandi quantità di cellule granulo-adipose. Nella lamina grigia costituente i nuclei dentati non si osservano sostanze colorate in rosso dallo scarlatto, che mancano anche nel corpo delle cellule nervose dei nuclei stessi le quali per altro appaiono molto più rare che in condizioni normali.

Coi metodi di colorazione delle guaine mieliniche (metodo di Speilmeyer, metodo di Weigert-Wolters) si nota una evidente rarefazione delle fibre mieli-

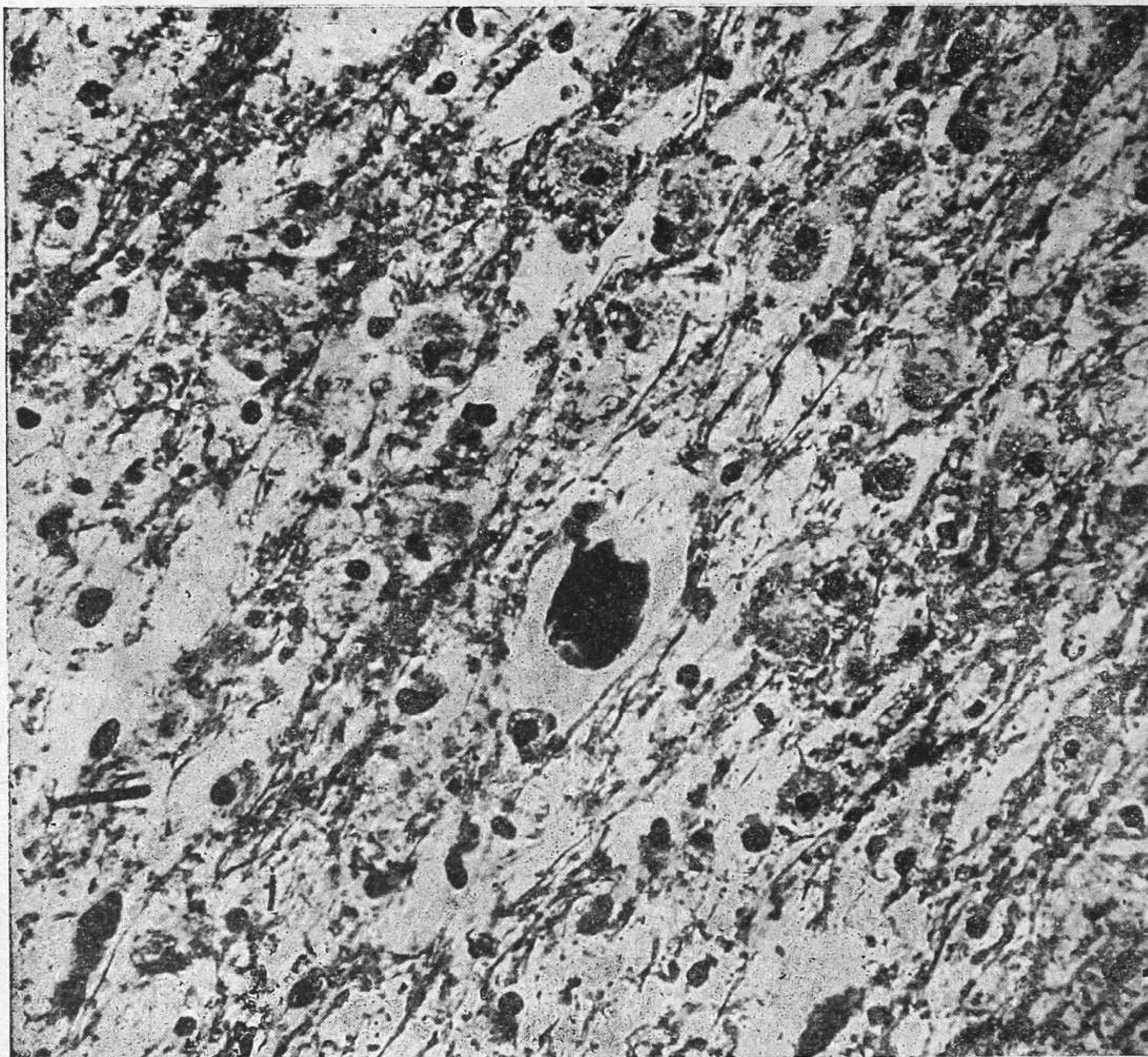


Fig. 1. — Materiale fissato in formolo al 10 % - Sezioni al microtomo a congelazione - Colorazione col metodo di Bielschowsky - Microfotografia. — Riproduce una sezione del cervelletto e precisamente una zona di tessuto, compresa fra le lamine del nucleo dentato, nella quale si vedono solo scarsissimi frammenti di cilindrassi assottigliati, e qua e là, specie nella parte alta della figura, delle grosse cellule a protoplasma reticolato (cellule granulo-adipose, che si mettono bene in evidenza in sezioni dello stesso blocco, colorate con lo scarlatto).

niche della stessa zona di sostanza bianca, compresa entro le lamine grigie costituenti i nuclei dentati.

Colorando col metodo di Bielschowsky delle sezioni praticate nello stesso blocco di tessuto da cui erano state tratte sezioni dei nuclei dentati colorate con lo Spielmeyer e lo scarlatto, con i reperti suddescritti, si è osservato che, mentre i cilindrassi si presentano in una fitta rete, in tutta la sostanza bianca, capitata alla sezione, situata all'esterno delle lamine grigie dei nuclei stessi e nelle lamine grigie, nella sostanza bianca invece compresa entro i nuclei, il tessuto appare rarefatto e non vi è più quasi traccia di cilindrassi, o se ne osserva qua e là qualche frammento (Fig. 1). In questo tessuto rarefatto si riconoscono all'evidenza, anche con questo metodo, delle cellule con protopla-

sma finemente reticolato, corrispondenti alle cellule granulo-adipose rilevate nelle sezioni colorate collo scarlatto.

Il reticolo endocellulare delle cellule di Purkinje, col metodo di Bielschowsky, mentre in alcune cellule è ben conservato, in altre, immediatamente vicine nello stesso preparato, ora è completamente scomparso, ora si constata una fibrillolisi perinucleare, ora una fibrillolisi periferica.

Bulbo. — Nelle sezioni del bulbo colorate con il bleu di toluidina, con la tionina o col cresilvioletto, si osservano alcune cellule nervose dei nuclei del bulbo in cromatolisi più o meno accentuata. Nella maggior parte delle cellule delle olive bulbari si constata la presenza di abbondanti quantità di sostanze grasse, che fanno apparire le cellule stesse come rigonfie; il nucleo è spesso respinto verso un lato della cellula.

È evidente una marcata reazione della nevroglia con aumento di numero dei nuclei nevroglici, con ipertrofia di essi e con abbondanza di protoplasmi nevroglici. Spesso, specie in vicinanza delle olive bulbari, si osservano dei così detti focolai nevroglici (Gliarasen).

Le guaine perivascolari sono spesso infarcite di elementi di essudazione, costituiti di linfociti e plasmatociti con prevalenza dei primi. Si incontrano spesso dei cistoplasmatociti in mezzo alle altre cellule degli infiltrati. Frequenti

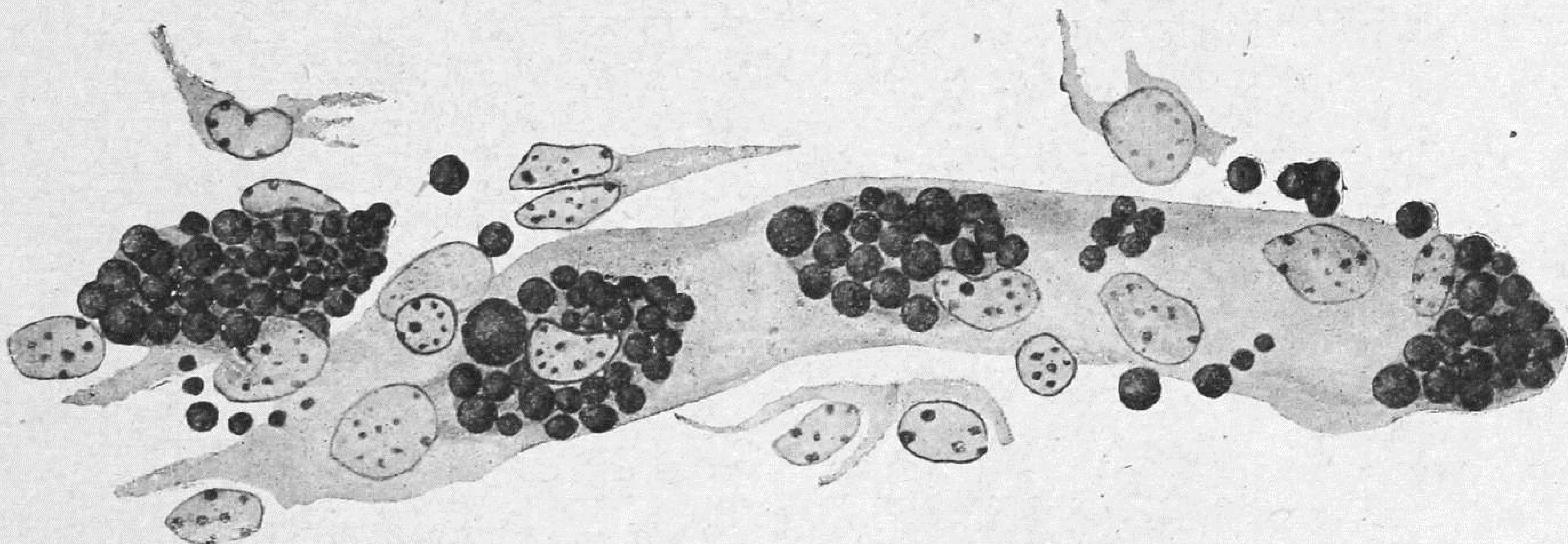


Fig. 2. — Materiale fissato in formolo al 10 % - Sezioni al microtomo a congelazione - Colorazione col metodo di Daddi-Herxheimer - Oc. comp. 6 - Immers. omog. $^1/_{12}$ - Microscopio Leitz - Apparecchio da disegno Leitz. — Riproduce un piccolo vaso del bulbo, situato in vicinanza del nucleo dorsale del vago, e dimostra 4 cellule delle pareti vasali cariche di gocciole di grasso e qua e là delle gocciole di grasso libere.

sono anche le sfere ialine di Russel. Non si constatano alterazioni della tunica elastica dei vasi. Numerosi i corpi amilacei, isolati e sparsi qua e là nel tessuto. Nei preparati col metodo di Daddi-Herxheimer, da sezioni del bulbo praticate a livello della parte alta delle olive bulbari, si può constatare l'assenza di sostanze grasse colorate con lo scarlatto, in corrispondenza delle piramidi.

Anche le cellule nervose dei nuclei del X posteriore e del XII presentano abbondanti quantità di sostanze colorate in rosso dallo scarlatto.

I vasi, che decorrono nei nuclei del pavimento del IV ventricolo e nelle adiacenze di essi, presentano le cellule avventiziali spesso cariche di grasso.

Anche i capillari e alcune piccole vene che decorrono nelle olive bulbari presentano le cellule avventiziali cariche di grasso (Fig. 2).

In sezioni trasverse del bulbo, all'altezza suindicata si osservano, inoltre, ventralmente ai nuclei del XII e del X posteriore numerose cellule granulo-adipose pressochè uniformemente distribuite, in una zona che va leggermente assottigliandosi, man mano che si allontana dalla linea mediana e si perde, in modo presso a poco simmetrico dai due lati, nei corpi restiformi. Nei preparati per le guaine mieliniche, in questa zona, si osserva una debole rarefazione delle fibre nervose.

Subito posteriormente alle olive bulbari, in vicinanza della superficie esterna del bulbo, si incontra una piccola area, dai due lati in modo simmetrico, dove si osservano numerose cellule granulo-adipose.

Midollo spinale. — Meninge e vasi. — Nelle molto numerose sezioni del midollo spinale colorate con diversi metodi (bleu di toluidina, tionina, violetto di cresile, Van Gieson, Weigert, ecc.) all'infuori di un lieve ispessimento del connettivo e di qualche piccolo infiltrato, prevalentemente costituito di linfociti e di scarsi plasmatociti, osservabile nei tratti di meninge che si approfondano nel solco mediano anteriore, o qua e là in qualche breve tratto di essa, non sono state notate altre alterazioni degne di nota, a carico della meninge. Nella sostanza grigia del midollo si incontrano numerosi vasi (piccole arterie, piccole vene, capillari) nelle cui guaine linfatiche si trovano raccolti numerosi elementi cellulari costituiti di linfociti e plasmatociti. Questi elementi cellulari costi-

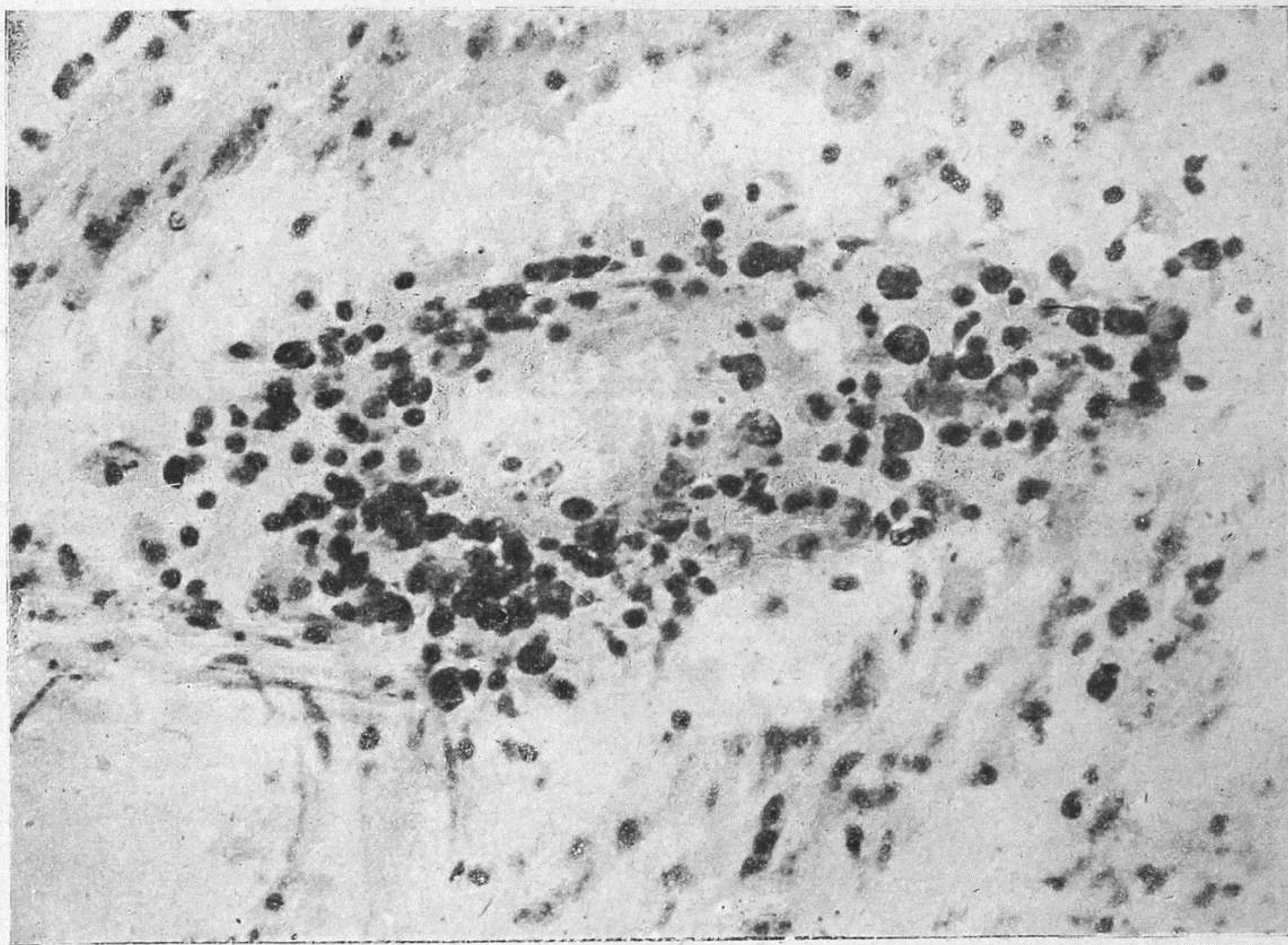


FIG. 3. — Materiale fissato in alcool a 96° - Inclusione in celloidina - Colorazione col bleu di toluidina - Microfotografia. — Dimostra un vaso della sostanza grigia del midollo cervicale con la guaina perivasale infiltrata di numerosi linfociti e plasmatociti.

tuiscono intorno ai vasi come una specie di manicotto, il cui spessore varia nei diversi vasi a seconda del numero degli elementi cellulari, raccolti entro gli spazi linfatici perivasali (Fig. 3).

Negli infiltrati di una certa entità prevalgono, in genere, i linfociti sui plasmatociti; negli infiltrati lievi è in genere prevalente il numero dei plasmatociti.

I linfociti e i plasmatociti che si osservano in questi vasi così infiltrati, non offrono particolarità strutturali che meritino una particolareggiata descrizione; sono dei linfociti piccoli, con scarso alone protoplasmatico e dei plasmatociti che si incontrano abitualmente nei processi infiammatori subacuti e cronici del sistema nervoso centrale.

Non capita di rado di osservare dei plasmatociti degenerati, sotto forma dei cosidetti cistoplasmatociti.

All'infuori delle pareti vasali, si notano qua e là, sparsi nella sostanza grigia midollare, dei plasmatociti isolati, in nessun apparente rapporto coi vasi.

Il numero dei vasi così infiltrati e la entità del processo essudativo sono notevolmente più accentuati nelle corna anteriori e laterali del midollo, che nelle corna posteriori. Anche nella commisura grigia si osservano qua e là piccoli vasi infiltrati.

Questa essudazione linfoplasmatocitaria nelle guaine perivasali è evidentemente più marcata nelle sezioni del midollo cervicale, lombare e sacrale, più scarsa nel midollo dorsale.

Le pareti dei vasi della sostanza bianca nel midollo, a qualunque altezza esso venga esaminato, presentano più raramente una essudazione linfoplasmatocitaria e solo, qua e là, in alcuni vasi di medio calibro, specie in alcune vene,

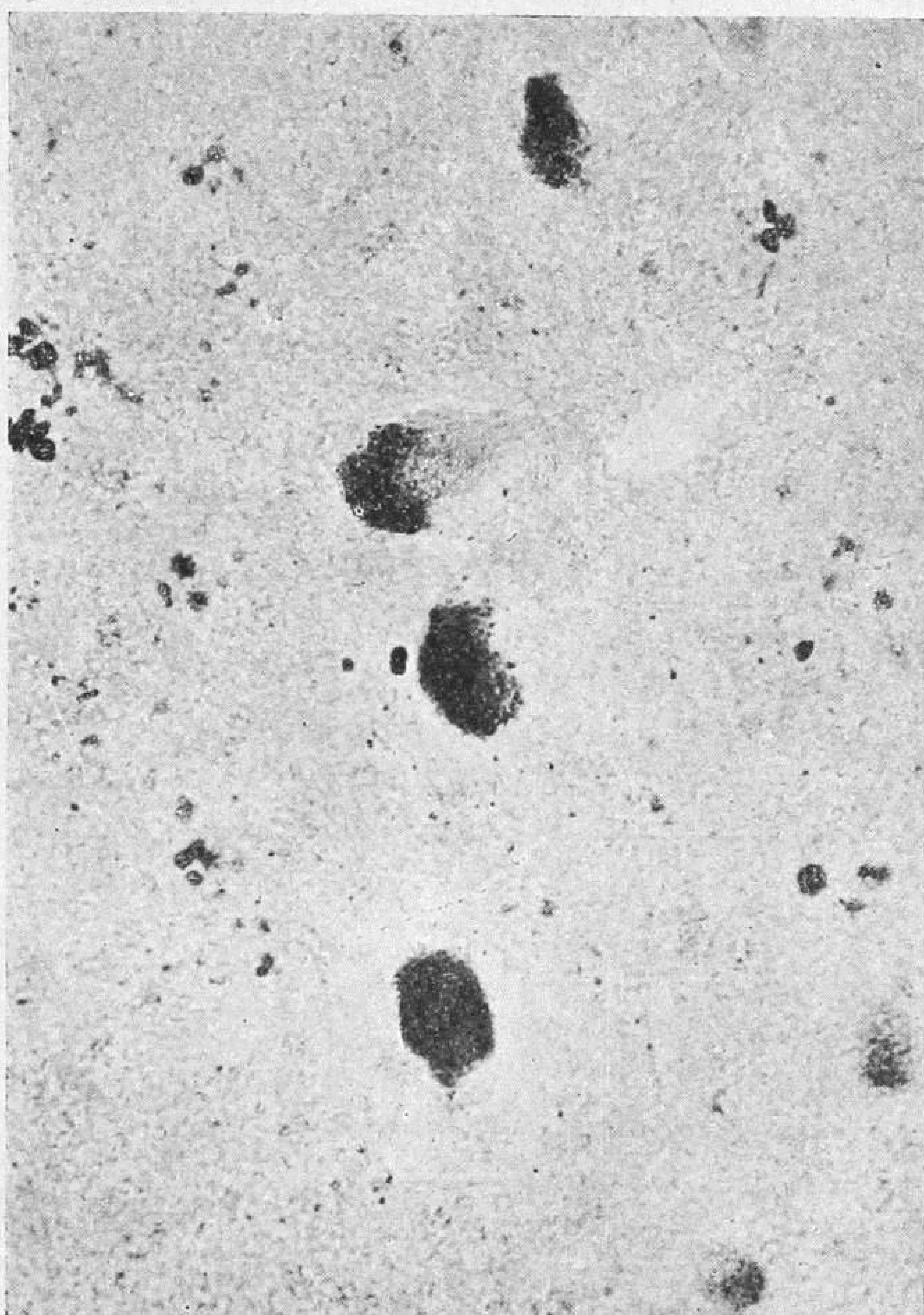


Fig. 4. — Materiale fissato in liquido di Müller - Inclusione in celloidina - Colorazione col metodo di Marchi - Microfotografia. — Dimostra 4 cellule nervose delle corna anteriori del midollo cervicale, con il corpo protoplasmatico infarcito di numerose gocciole tinte in nero dall'acido osmico.

e sopratutto in vicinanza della sostanza grigia. I vasi infiltrati della sostanza bianca, si incontrano di preferenza nei cordoni antero-laterali, meno spesso nei cordoni posteriori.

Il processo essudativo vascolare si svolge quindi con preferenza evidente nella sostanza grigia e in ispecie in quella delle corna antero-laterali del midollo.

Nei preparati allestiti col metodo di Daddi-Herxheimer si possono osservare abbondanti accumuli di grasso nelle pareti di alcuni vasi della sostanza grigia, più di frequente e in modo molto più marcato nelle corna anteriori che nelle posteriori in forma di gocciole di diversa grandezza, colorate in rosso dallo scarlatto e raccolte intorno al nucleo, più o meno conservato, di una cellula avventiziale (cellule granulo-adipose di origine avventiziale), o isolate nell'ambito della guaina avventiziale.

Nella sostanza bianca s'incontrano anche più di frequente vasi carichi di grasso, nell'ambito dei cordoni antero-laterali (esclusi i fasci piramidali crociati); solo molto di rado nei cordoni posteriori.

Gli elementi cellulari delle pareti vasali non appaiono, nè ipertrofici nè aumentati di numero.

La membrana elastica dei grossi vasi è ben conservata. Nei piccoli vasi è poco visibile, in generale, anche colla resorcina fucsina di Weigert.

Cellule nervose. — Le cellule nervose delle corna anteriori e laterali nel midollo sembrano diradate.

Alcune di esse, colorate col metodo di Nissl, appaiono ben conservate.

In altre, invece, sono mancanti i prolungamenti; i blocchi di Nissl sono totalmente scomparsi; il nucleo e il nucleolo non sono visibili.

In altre ancora si constata una cromolisi centrale, mentre alla periferia della cellula i blocchi di Nissl sono conservati. In un discreto numero di cel-

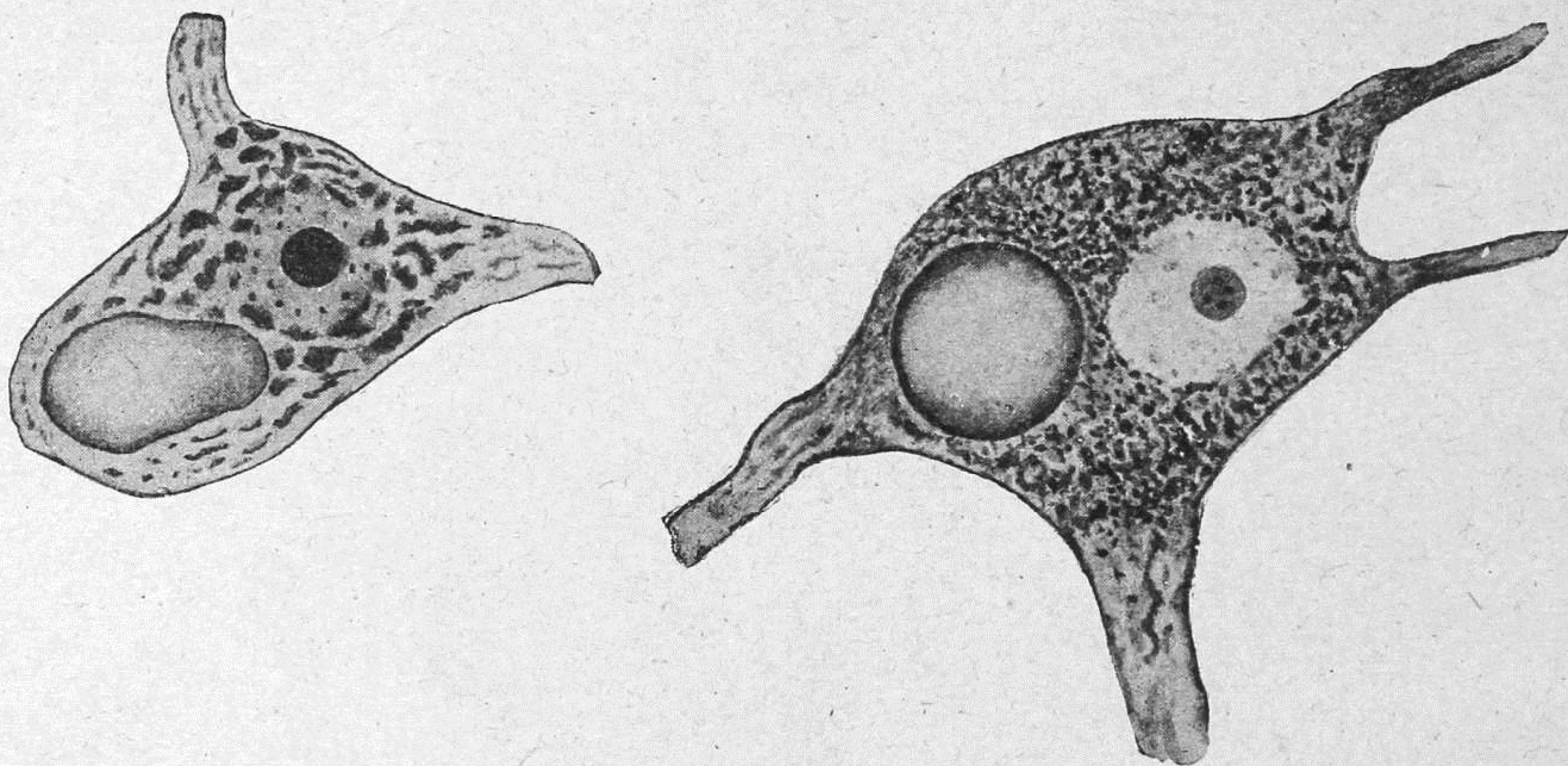


FIG. 5. — Materiale fissato in alcool a 96° - Inclusione in celloidina - Microscopio Leitz - Oc. comp. 4 - Imm. omog. $^1/_{12}$ - Apparecchio da disegno Leitz. — Riproduce due cellule nervose delle corna anteriori del midollo sacrale. La cellula a sinistra è presa da un preparato colorato col metodo di Van Gieson; la cellula a destra col metodo di Alzheimer-Mann. In ambedue le cellule si vede nel protoplasma un corpo omogeneo (jalino), a destra perfettamente sferico, a sinistra allungato, a contorni netti.

lule, specie nel midollo lombo-sacrale, il corpo cellulare è trasformato, spesso fino per 3/4 del suo volume, in un tessuto vacuolizzato, occupato da una sostanza che col bleu di toluidina appare di colore gialletto (lipocromi). In alcune cellule si osservano dei corpi speciali, nel corpo protoplasmatico, di cui parlerò più sotto, più dettagliatamente.

Nei preparati colorati col metodo di Daddi-Herxheimer e col Marchi si osservano spesso cellule delle corna anteriori e laterali contenenti gocciole di grasso in maggiore o minore quantità (Fig. 4).

Delle cellule delle corna posteriori e della colonna di Clarke, che sembrano rarefatte, alcune si presentano sottili, ipercolorate, con prolungamenti visibili per lungo tratto, altre sono sprovviste, o quasi, dei blocchi di Nissl ed i prolungamenti o non si vedono affatto o sono appena accennati.

Anche nelle cellule delle corna posteriori si osservano col Daddi-Herxheimer, alcune gocciole di grasso, ma non in quantità abbondante.

Col metodo di *Lorrain-Schmith,* sia nelle cellule delle corna anteriori che laterali e in quelle posteriori, si notano più o meno voluminosi accumuli di piccole gocciole, colorate in bleu oscuro. Col metodo di Bielschowsky, nella

grande maggioranza delle cellule nervose delle corna anteriori e posteriori, il reticolo fibrillare endocellulare è ben conservato. Nelle cellule in cui è raccolta una notevole quantità di grasso, il reticolo endocellulare appare soltanto alla parte periferica della cellula, essendo la parte centrale e profonda di essa occupata dalle sostanze grasse.

Corpi ialini endocellulari. — In un notevole numero di cellule, sia delle corna anteriori che laterali (mai delle posteriori) del midollo spinale ho osservato la presenza di corpi sferici od ovoidali, grandi spesso due o tre volte il nucleo, contenuti entro il protoplasma delle cellule stesse, omogenei, limitati da un orletto sottile.

Questi corpi, per lo più in numero di uno soltanto, entro una cellula nervosa, qualche volta sono in numero di 2-3, di diversa grandezza.



Fig. 6. — Materiale fissato in alcool a 96° - Inclus. in celloidina - Colorazione col bleu di toluidina - Microfotografia. — Dimostra una cellula nervosa delle corna anteriori del midollo lombare contenente nel protoplasma un grosso corpo jalino.

Si osservano con maggior frequenza nelle sezioni del midollo lombo-sacrale che nel dorsale e nel cervicale. Non li ho mai osservati nel bulbo, nei nuclei della base, nella corteccia cerebrale, nel cervelletto.

Con le diverse sostanze coloranti assumono una tinta uniforme.

Colorati col metodo di Mann (bleu di metile ed eosina) si tingono in un bel vermiglio, leggermente suffuso di violaceo alla periferia.

Col metodo di Van Gieson si colorano in orange omogeneo (Fig. 5).

Col metodo di Weigert (per la fibrina) si colorano intensamente in violetto.

Col metodo di Russel questi corpi si colorano in rosso, mentre il protoplasma della cellula si colora in verde-chiaro.

Con l'Unna-Pappenheim si colorano in azzurro-chiaro.

Col bleu di toluidina si colorano in bleu-verde (Fig. 6).

Coll'ematossilina eosina si colorano in rosso.

Col metodo di Bielschowsky si colorano in grigio sporco.

Non si colorano con lo scarlatto, nè col metodo di Lorrain-Schmith, nè col metodo di Best, per il glicogeno.

Trattati con lo iodio e con iodio e acido solforico si colorano in giallo-paglia.

Queste formazioni non si sciolgono nè in acqua nè in alcool. Esse non sono costituite di sostanze lipoidi. Non danno le reazioni delle sostanze amiloidi e amilacee, ma in base alle reazioni istochimiche suaccennate, mi sembra lecito concludere che le formazioni, da me osservate, sieno costituite da una sostanza appartenente al gruppo delle sostanze jaline.

I corpi da me descritti differiscono da quelli osservati da Lafora nelle cellule nervose della corteccia e del midollo spinale in un caso di epilessia mioclonica che davano le reazioni delle sostanze amilacee; e da quelli incontrati da Bielschowsky, in un caso di atetosi doppia, nelle cellule nervose del *globus pallidus* i quali davano le reazioni della sostanza amiloide. Essi presentano qualche analogia con i corpi endocellulari studiati successivamente da Lafora nella paralisi agitante (già descritti da Lewy); ma se ne differenziano per il fatto che quelli notati da Lafora sembrano costituiti da una sostanza molto simile a quella dei corpi amilacei.

Le formazioni endocellulari da me osservate, per la loro costituzione chimica sembrano identiche alle *formazioni allargate e serpeggianti,* contenute entro una massa omogenea più o meno abbondante, studiate da Lafora, sempre nella paralisi agitante (anch'esse già descritte da Lewy); ma se ne differenziano, sia per la forma, sia perchè queste formazioni di Lafora non sembrano contenute entro le cellule nervose.

È probabile anche che alcune delle formazioni descritte da Ciarla, e precisamente quelle che egli vide circondate da una sostanza che può essere interpretata come un avanzo di cellula nervosa, abbiano qualche analogia con le formazioni che io ho osservato, ma il confronto è pressochè impossibile su semplici dati morfologici, in quanto che il Ciarla pur escludendo la natura amiloide de. nuovi corpi, non ci dà ragguagli sul loro portamento di fronte alle reazioni per le sostanze jaline.

I corpi jalini da me osservati sono con molta probabilità da interpretarsi come un prodotto di degenerazione delle cellule nervose (1).

Nevroglia. — Nella sostanza grigia di tutto il midollo, accanto a cellule nevrogliche di aspetto normale, se ne osservano spesso altre che, col bleu di toluidina, presentano dei nuclei grandi, pallidi, a membrana sottile con piccoli granuli di cromatina ed uno o due corpuscoli nucleari colorati in violetto. Questi nuclei sono contornati da un abbondante protoplasma, che è ben messo in evidenza dalla toluidina.

Cellule nevrogliche con questi caratteri sono spesso molto numerose nelle corna anteriori, spesso, ma di solito, in modo meno marcato, anche nelle corna posteriori. Non di rado capita anche di osservare accumuli di numerosi nucleoli nevroglici, con i caratteri suddescritti, i cui corpi protoplasmatici si fondono insieme costituendo i cosidetti *Gliarasen* (Fig. 7).

Nei cordoni antero-laterali del midollo (ad eccezione dei fasci piramidali crociati) le cellule nevrogliche appaiono anche aumentate di numero ed ipertrofiche; la proliferazione nevroglica, in queste zone di sostanza bianca è però meno accentuata che nella sostanza grigia.

Nei cordoni posteriori del midollo le cellule nevrogliche non appaiono aumentate di numero; quà e là se ne incontra qualcheduna con i caratteri delle cellule nevrogliche ipertrofiche su descritte.

Con i metodi di colorazione di Alzheimer per la nevroglia, con l'ematossilina Ribbert (Mallory) o con la miscela di Mann, si mettono in evidenza nella sostanza grigia del midollo numerosi grandi astrociti, con abbondante protoplasma, colorato, rispettivamente, in violetto o in bleu, in modo omogeneo e con numerosi e lunghi prolungamenti (grandi astrociti).

---

(1) Ho già fatto una comunicazione su questi corpi jalini al Congresso della Società Freniatrica Italiana, tenuto in Genova il 9-10 novembre 1920. (V. gli Atti di questo Congresso, nella *Rivista Sperimentale di Freniatria*, 1921).

Cellule nevrogliche con i caratteri di queste ultime si osservano in discreto numero, minore invero di quello della sostanza grigia, anche nei cordoni antero-laterali del midollo, nell'ambito dei quali, però, ne appaiono quasi sprovviste le zone occupate dai fasci piramidali crociati.

Fibre nervose. — All'esame del midollo cervicale, in sezioni colorate con il metodo di Marchi, si può rilevare in ogni campo microscopico, nell'ambito dei cordoni anterolaterali la presenza di un grande numero di cellule granulo-adipose, alcune delle quali attorniano delle fibre nervose; queste si presentano ora colorate in giallo, ora in giallo-piombo, ora completamente annerite dall'acido osmico. Queste cellule granulo-adipose sono osservabili in sezioni tra-

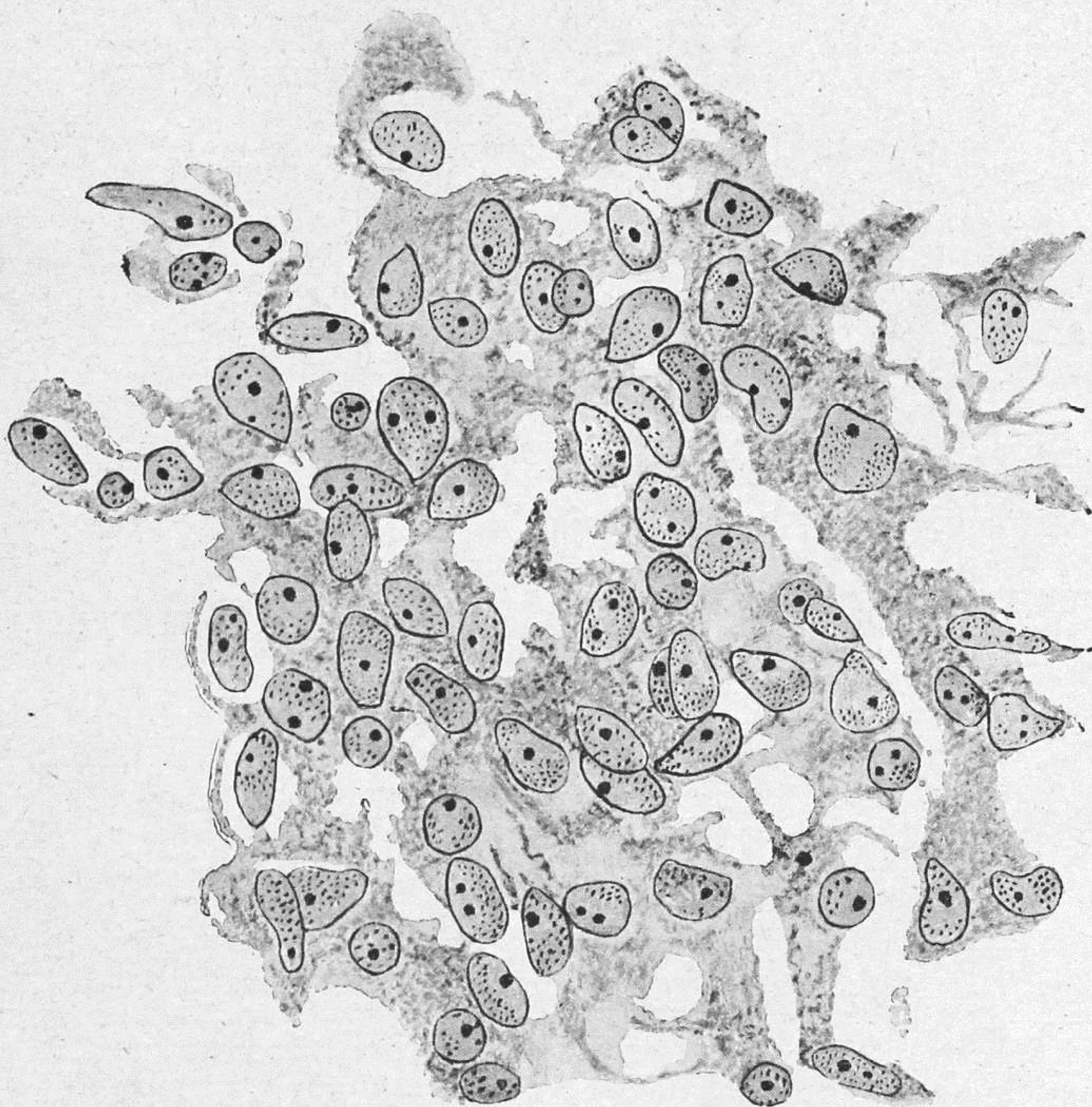


FIG. 7. — Materiale fissato in alcool a 96° - Inclus. in celloidina - Colorazione col bleu di toluidina - Microscopio Leitz - Oc. comp. 4 - Imm. omog. $^1/_{12}$ - App. da disegno Leitz Midollo lombare. — Dimostra un forte accumulo di nuclei nevroglici ipertrofici, muniti di abbondanti protoplasmi, che tendono a fondersi gli uni con gli altri; questo cespo di glia è situato nella sostanza grigia, alla base del corno anteriore.

sverse del midollo, per tutta l'ampiezza dei cordoni antero-laterali, ad eccezione dei fasci piramidali diretti che ne contengono solo uno scarso numero e dei fasci piramidali crociati che contengono solo rare fibre annerite e, quà e là, alcune cellule granulo-grassose (Fig. 8).

Nel midollo cervicale il numero di queste cellule, osservate col Marchi, va decrescendo, in corrispondenza dei diversi fasci nell'ordine seguente:

1° Fasci laterali profondi e fasci laterali residui del cordone antero-laterale, d'ambo i lati, in numero pressochè uguale.

2° Fasci di Gowers, in tutta la loro estensione.

3° Fasci cerebellari diretti, che ne presentano in maggior numero nella loro metà anteriore che nella loro metà posteriore e non sempre in modo simmetrico dai due lati.

4° Fasci piramidali diretti che ne presentano in numero minore dei precedenti.

5° Fasci piramidali crociati che ne contengono un numero molto esiguo. Nei cordoni di Goll e di Burdach, nei fasci ventrali dei cordoni posteriori e nella zona di Lissauer si osservano scarsissime fibre annerite e mancano in modo completo le cellule granulo-adipose.

Le fibre della commissura bianca appaiono notevolmente alterate. Le ra-

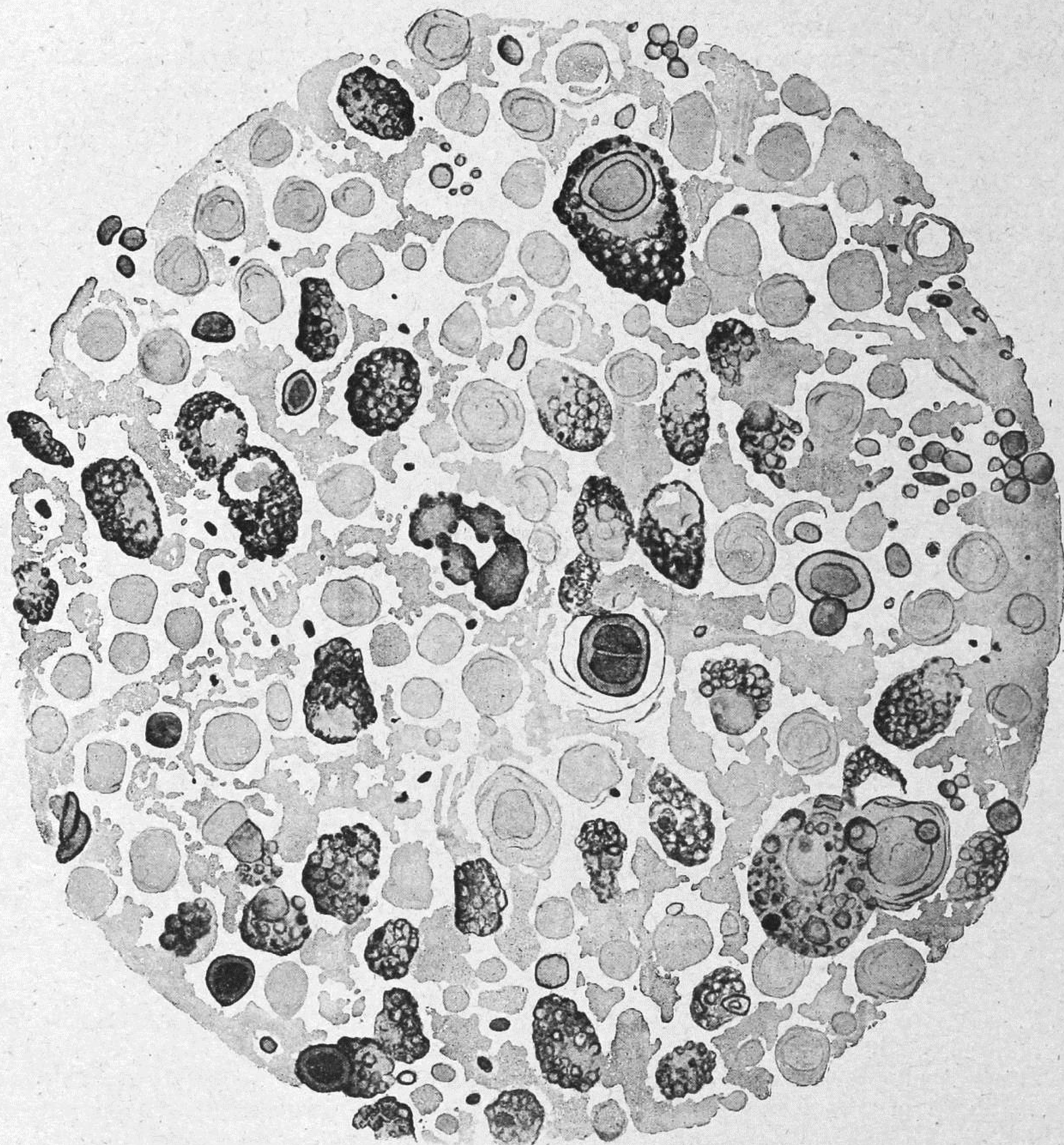


Fig. 8. — Materiale fissato in liquido di Müller - Inclus. in celloidina - Metodo di Marchi - Microsc. Leitz. - Oc. comp. 4 - Imm. omog. $^{1}/_{12}$ - App. da disegno Leitz. — Sezione trasversa del midollo lombare (fascio laterale profondo). Si vedono numerose cellule granulo-adipose e parecchie fibre nervose annerite dall'acido osmico.

dici anteriori e posteriori non presentano con questo metodo alterazioni apprezzabili.

Nel midollo dorsale e nel midollo lombare e sacrale le cellule granulo-adipose e le fibre nervose annerite con l'acido osmico hanno nei cordoni antero-laterali una distribuzione pressochè uguale a quella che si verifica nel midollo cervicale; sono cioè molto più rare nei fasci piramidali e numerose invece nel rimanente dei cordoni antero-laterali dove sono sparse in modo pressochè uniforme.

Nelle sezioni del midollo spinale colorate col metodo di Daddi-Herxheimer si può, analogamente ai resultati ottenuti col metodo di Marchi, constatare una grave degenerazione grassa uniformemente diffusa nell'àmbito dei cordoni antero-laterali, ad eccezione dei fasci piramidali crociati che sono completamente risparmiati e dei fasci piramidali diretti nei segmenti di midollo dove essi esistono meno intensamente lesi dei fasci ad essi contigui. I cordoni posteriori sono completamente risparmiati; solo nello spessore del fascio di Burdach si osservano raccolte di grasso, in una zona, che per la sede e la forma corrisponde al comma di Schultze.

Cellule granulo-adipose sono presenti ed abbastanza numerose nell'àmbito della commissura bianca; mancano invece completamente nello spazio occupato dalla commissura grigia. Con questo metodo di colorazione, nei tratti degenerati, si può osservare in ogni campo microscopico esaminato a forte ingrandi-

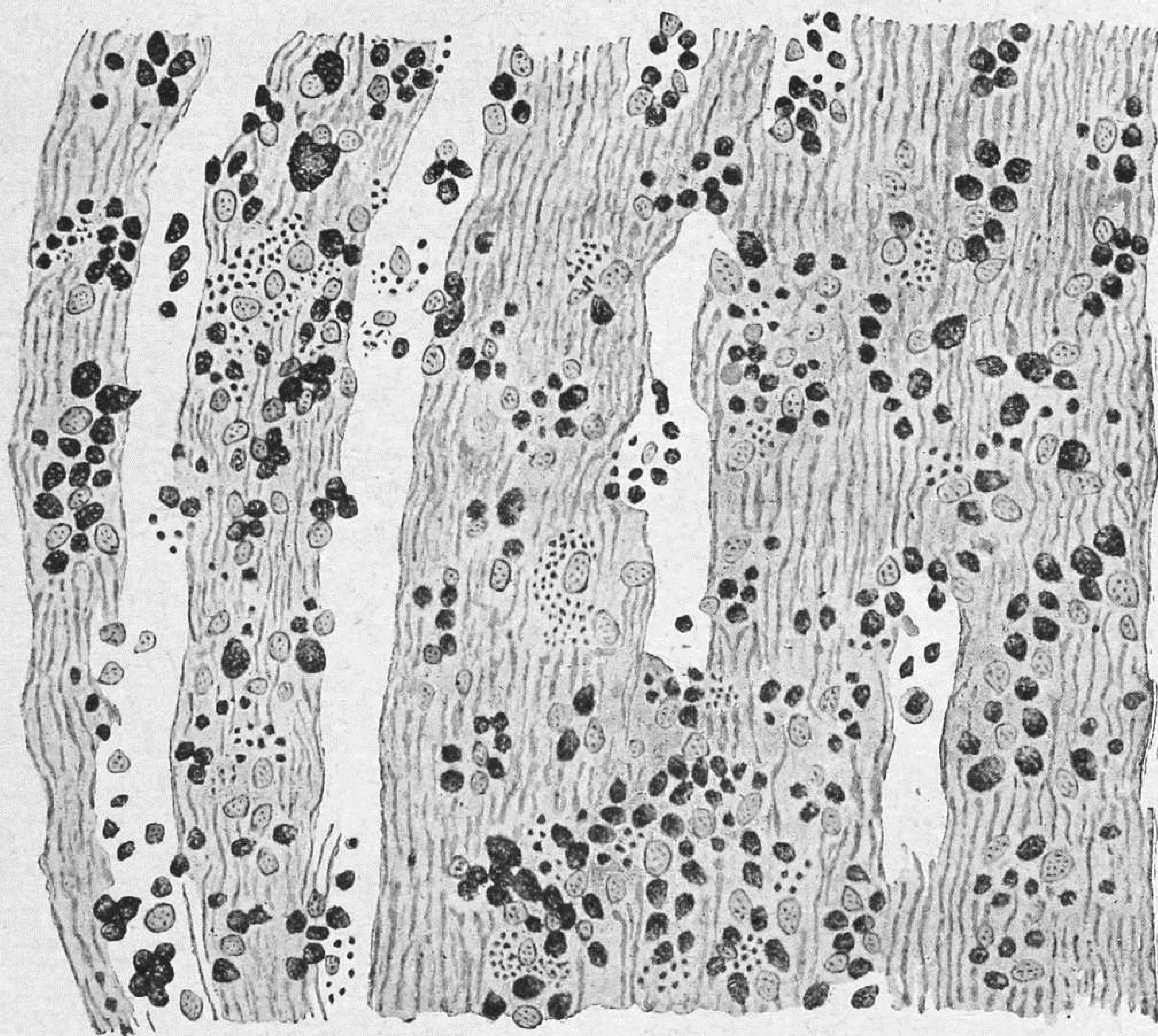


Fig. 9. — Materiale fissato in formolo al 10 % - Sezione al microtomo a congelazione - Colorazione col met. di Daddi-Herxheimer - Microsc. Leitz - Oc. comp. 4 - Obiettivo a secco N. 5 Leitz - Apparecchio da disegno Leitz. — Sezione longitudinale del midollo lombare al davanti dei fasci piramidali crociati. Dimostra un notevole numero di cellule granulo-adipose, spesso disposte in serie lungo il decorso delle fibre nervose.

mento, un grandissimo numero di cellule granulo-adipose, cariche di gocciole tinte in rosso dallo scarlatto; in ogni campo esaminato con l'immersione se ne possono contare da 25 a 30.

In sezioni longitudinali del midollo spinale, colorate col metodo di Daddi-Herxheimer, si osservano numerosissime cellule granulo-adipose, disposte in senso longitudinale, lungo il decorso delle fibre nervose, nelle zone corrispondenti ai fasci lesi ed identificati nelle sezioni trasversali, come ho detto poco sopra (Fig. 9).

Nei preparati colorati col metodo di Weigert-Wolters si osserva in tutti i segmenti del midollo una marcata rarefazione delle guaine mieliniche nei cordoni antero-laterali, d'ambo i lati, ad eccezione dei fasci piramidali diretti che presentano, invece, un maggior numero di fibre ben conservate e ben colo-

rate dei fasci con essi confinanti; e dei fasci piramidali crociati che, come i cordoni posteriori, appaiono minimamente lesi, qualunque sia il segmento di midollo esaminato. Le fibre della commissura bianca sono rarefatte ed alterate in gran numero. Le radici spinali anteriori appaiono lievemente rarefatte. Le radici posteriori sono ben conservate.

Nelle zone degenerate oltre alla rarefazione suaccennata si possono osservare numerose fibre atrofiche, altre rigonfie e pallide.

Col metodo di Alzheimer (Mann) si osservano numerosi esemplari di degenerazione eosinofila dei cilindrassi, si vedono, cioè, le guaine mieliniche a strati colorate in rosso ed anche la parte centrale della fibra, corrispondente al cilindrasse, che normalmente assume un colore bleu, colorata invece anch'essa in rosso. In genere le fibre così degenerate appaiono rigonfie.

Di più è messo in evidenza con questo metodo una piuttosto intensa proliferazione della nevroglia fibrillare nell'àmbito delle zone midollari degenerate, mentre nelle zone immuni il reticolo nevroglico appare evidentemente meno spesso. Ciò è anche confermato dal metodo di Merzbacher per la nevroglia.

In sezioni trasverse del midollo colorate col metodo di Bielschowsky si può osservare la rarefazione dei cilindrassi, nell'àmbito dei cordoni degenerati dei cordoni antero-laterali, corrispondentemente alle alterazioni osservate coi metodi di colorazione delle guaine mieliniche. Un discreto numero di cilindrassi si presentano più voluminosi degli altri, che sono di spessore normale.

In sezioni longitudinali del midollo, colorate con lo stesso metodo, si può osservare la rarefazione dei cilindrassi nelle zone lese; nelle altre essi appaiono normali, per numero e per forma. Nelle prime, invece, accanto a cilindrassi normali, in tutto il decorso capitato alla sezione, se ne incontrano, spesso, alcuni molto più voluminosi degli altri, tortuosi, di spessore variabile, che terminano qualche volta a forma di clava.

L'esame del nervo mediano riuscì negativo coi diversi metodi di colorazione adoperati.

* * *

Dopo tutto ciò che ho riferito nelle prime pagine di questo lavoro sulla posizione nosologica, sull'anatomia patologica e sulle idee correnti a proposito della patogenesi delle mioclonie, l'interpretazione del quadro clinico ed istopatologico, osservato nella mia malata, mi sembra riesca più agevole, per quanto io ritenga che non sia facile rendersi conto appieno di tutto ciò che in essa è stato osservato, sia durante la vita, sia *post-mortem*.

Riassumo brevemente la sintomatologia: La paziente non aveva tare ereditarie, nè si trovarono dati anamnestici degni di nota. All'ingresso in Ospedale, presentava una gastroenterite presto guarita, ed una sclerosi dell'apice destro. All'infuori di questi segni, il fatto saliente era rappresentato da scosse muscolari cloniche, rapide e brevi, che colpivano ora un muscolo ora un altro; qualche volta erano simmetriche nei muscoli delle due metà del corpo, per lo più asimmetriche e non isocrone. Esse avevano un effetto locomotorio che si rendeva visibile con lo spostamento del capo in diversi sensi, con il sollevamento e la flessione delle braccia, delle spalle, ecc. Non furono mai osservate contrazioni parziali di muscolo, cioè contrazioni fascicolari o fibrillari. Le contrazioni muscolari aumentavano se la malata subiva una qualche impressione: si potevano spesso provocare, anche con stimoli lievi sulla cute. Non comparivano però nei muscoli sottostanti alla cute stimolata, ma in altri punti lontani da essa, in altre parti del corpo. Cessavano nel sonno. Il numero di esse era variabilissimo, in diverse ore del giorno, non si succedevano in modo

regolare, ritmico, sibbene con intervalli di tempo molto ineguali fra loro. Presentava, inoltre, tremori a scosse inregolari delle palpebre. Gli altri muscoli della faccia erano risparmiati, come quelli della lingua. Paresi oculari del muscolo retto esterno di sinistra e del muscolo retto sup. di destra. Nistagmo ora verticale ora orizzontale. Diplopia. Incesso traballante, per le clonie. Disordini vasomotori emotivi.

Assenza di disturbi a carico della motilità attiva e passiva degli arti; assenza di disturbi sensitivi, sensoriali e dei riflessi superficiali e profondi. Pupille normali. Fondo dell'occhio normale. Reazione di Wassermann negativa nel sangue e nel liquor. Esame del liquor negativo; esame del sangue negativo, esame delle urine negativo. Cutireazione con la tubercolina positiva.

Durante la degenza si stabilì lentamente una paraparesi inferiore con inizio dall'arto inferiore sinistro; ipertonia di tutti e due gli arti; esagerazione dei riflessi patellari ed achillei, clono del piede, prima uni- poi bilaterale; assenza dei segni di Babinski e di Oppenheim. Non si provocavano i riflessi addominali. Disturbi sensitivi e sensoriali assenti. Impossibilità della stazione eretta. Quindi, prolungandosi la degenza, si osservò aumento dei riflessi tendinei e periostei degli arti superiori, senza alterazioni dei movimenti attivi e passivi di essi, ma con diminuzione della forza. I disturbi oculari persistevano immutati; così la paraparesi inferiore.

Vescica e retto normali.

Le clonie andarono facendosi più rade agli arti inferiori, ma erano evidenti ai muscoli del tronco, degli arti superiori e al capo.

Una seconda puntura lombare dette esito a liquido, nel quale la reazione di Nonne-Apelt era positiva, l'albumina era leggermente aumentata ed anche gli elementi cellulari erano in numero di poco superiore alla norma.

Successivamente si stabilì una diminuzione della forza all'arto superiore di destra. Atrofia dell'eminenza tenare, prima a destra, poi a sinistra. Comparvero disturbi del linguaggio di natura disartrica, per cui il linguaggio, negli ultimi periodi della malattia divenne quasi incomprensibile.

La coscienza fu sempre integra, però l'intelligenza appariva ottusa e l'ammalata mostrava di interessarsi solo a ciò che si riferiva alle circostanze più abituali della sua esistenza.

Sonno abitualmente buono. Si doveva nutrire, negli ultimi periodi della malattia, porgendole i cibi alla bocca. Da ultimo perdeva feci e urine nel letto.

Deglutizione buona.

Morte per broncopolmonite.

L'autopsia dimostrò una pleurite bilaterale, una sclerosi tubercolare dell'apice destro, broncopolmonite cancrenosa del lobo inferiore destro, polmonite indurativa del lobo inferiore del polmone sinistro, con focolai suppurativi disseminati.

L'esame macroscopico del cervello e del midollo spinale fu negativo.

L'esame istologico del sistema nervoso fece rilevare assenza di alterazioni degne di nota a carico della corteccia cerebrale e delle cellule di Betz, all'infuori della dissoluzione più o meno estesa delle zolle di Nissl. Assenza di alterazioni di qualche importanza nei nuclei grigi della base.

Nel cervelletto si trovò abbondanza di sostanze colorate in nero dall'acido osmico, sotto forma di gocciole raggruppate le une vicino alle altre, numerose, nello strato delle cellule di Purkinje, più rare nello strato granuloso. Fibre nervose, annerite col Marchi, si osservarono nel centro midollare del cervelletto. Nelle pareti dei vasi cerebellari, numerose gocciole nere coll'acido osmico.

Assenza di proliferazioni nevrogliche.

Le cellule di Purkinje apparivano diminuite di numero e presentavano una più o meno accentuata cromatolisi; il reticolo fibrillare in alcune di esse conservato, in altre fortemente leso.

Col metodo di Daddi-Herxheimer si osservò la sostanza bianca compresa fra le lamine del nucleo dentato tappezzata di cellule granulo-adipose, che erano presenti anche nel tessuto corrispondente alla capsula esterna dei nuclei dentati, mentre nella lamina grigia dei nuclei dentati, dai due lati, mancavano sostanze colorate in rosso dallo scarlatto come anche mancavano nelle cellule nervose dei nuclei stessi, le quali erano molto rarefatte. Anche i cilindrassi erano quasi totalmente scomparsi nella zona compresa fra le due lamine dei nuclei dentati. Le guaine mieliniche si coloravano anch'esse molto scarsamente, in questa zona, e le fibre apparivano molto rarefatte.

Nel bulbo e nel midollo spinale si constatò una flogosi cronica con presenza di infiltrati perivasali assai frequenti, costituiti di linfociti e plasmatociti e di elementi vacuolizzati (cistoplasmatociti, corpuscoli di Russel, ecc.). Questi infiltrati perivasali erano nel midollo più evidenti nei rigonfiamenti cervicale, lombare e sacrale. Si osservavano di preferenza nella sostanza grigia, in specie nelle corna anteriori, molto più di rado nella sostanza bianca.

Degenerazione diffusa dei cordoni antero-laterali del midollo, in tutta la sua altezza, che si rivelava con una rarefazione evidente delle fibre nervose, colorate col metodo di Weigert, e, con la presenza di numerose cellule granulo-adipose, colorate in modo evidente dall'acido osmico (metodo di Marchi) e col metodo di Daddi-Herxheimer. Col metodo di Marchi numerose fibre nervose si presentavano annerite, nei cordoni antero-laterali, ad eccezione dei fasci piramidali crociati, dove le alterazioni erano molto lievi. Le cellule nervose apparivano diradate. Alcune di esse apparivano ben conservate, altre erano mancanti di prolungamenti e presentavano una più o meno grave dissoluzione delle zolle di Nissl. Le cellule nervose delle corna anteriori apparivano cariche di grasso, specie nel midollo lombare e sacrale.

In numerose cellule delle corna anteriori, specie delle sezioni inferiori del midollo, si osservavano i corpi jalini, che ho descritto.

Le cellule della colonna di Clarke erano rarefatte e variamente lese.

Proliferazione della nevroglia cellulare diffusa in tutta la sostanza grigia del midollo, che si osservava anche, ma molto meno accentuata, in corrispondenza dei cordoni antero-laterali, ad eccezione dei fasci piramidali crociati. Una proliferazione della nevroglia fibrillare si notava nei cordoni antero-laterali, in vicinanza della sostanza grigia.

Alterazioni, nell'ambito dei cordoni posteriori, non si osservavano, all'infuori della degenerazione delle guaine mieliniche del comma di Schultze.

Lieve rarefazione delle fibre delle radici anteriori.

Epicrisi.

La sintomatologia presentata dalla mia malata era evidentemente molto complessa, tanto da renderne difficile il giudizio diagnostico. Non era possibile attribuirla infatti ad uno qualsiasi dei processi morbosi del sistema nervoso centrale a noi noti, senza trovarsi di fronte ad obbiezioni gravi.

Il fenomeno più saliente, col quale la malattia si manifestò fin dallo inizio era rappresentato dalle scosse cloniche che colpivano svariatissimi muscoli e gruppi muscolari, ad eccezione della maggior parte dei muscoli della faccia (v'era, però, tremore delle palpebre) ed interessavano anche i muscoli oculari (nistagmo orizzontale e verticale). Non essendo all'inizio ancor manifesta la paresi degli arti inferiori, la prima ipotesi diagnostica fu quella di una policlonia, intendendo con ciò di riferire la malattia al quadro delineato per primo da Friedreich, colla denominazione di paramioclono molteplice. Il quadro offerto dalla mia malata non coincideva, in verità, in modo preciso con quello descritto da Friedreich, in quanto le scosse muscolari avevano, nel caso da me osservato, un effetto locomotorio che nel caso di Friedreich mancava; ma come nel malato di Friedreich cessavano nel sonno, e sembrávano influenzate dalla volontà, aumentavano nei momenti di eccitazione, ecc.

Con questo concetto diagnostico si veniva in qualche modo ad escludere la possibilità di un processo organico a carico del sistema nervoso, che d'altra parte non si era peranco rivelato. Si era così interpretata la malattia di cui era affetta la paziente come l'espressione di un disturbo del sistema nervoso centrale, sintomatico di una costituzione degenerativa, allo stesso modo che Raymond e altri avevano concepito le manifestazioni miocloniche in generale, fino a pochi anni or sono.

Anche la presenza di nistagmo poteva trovare la sua giustificazione in questo modo di vedere, poichè è ammesso da molto tempo (Legrand du Saule 1873) che il nistagmo può essere uno dei tanti segni del cosidetto stato degenerativo. D'altra parte è noto che la mioclonia può accompagnarsi con il nistagmo, sia verticale, sia orizzontale. Basta pensare al quadro clinico descritto da Lenoble e Aubineau, in cui si nota la presenza dei due fenomeni: nistagmo e mioclonia. Secondo Meignan le scosse nistagmiche dei muscoli oculari, che si osservano in questi malati, sono da interpretarsi come sintoma di mioclonia e, tutt'al più, si può fare di questa forma una varietà clinica, che non si distingue punto dalle mioclonie parziali o localizzate.

Ma la comparsa, durante il decorso della malattia, di altri segni, veniva a mettere in dubbio il concetto di malattia a substrato semplicemente degenerativo. La constatazione della paresi degli arti inferiori, che andò sempre più accentuandosi, tanto da impedire in modo assoluto la stazione eretta; l'esagerazione dei riflessi patellari ed il clono del piede; e successivamente l'estendersi della paresi all'arto superiore destro, con il sopravvenire di lievi atrofie delle eminenze tenari dai due lati; i disturbi disartrici che, comparsi da ultimo, andarono rapidamente accentuandosi, in modo da rendere pressochè incomprensibile il linguaggio della malata; la difficoltà nei movimenti della lingua e della deglutizione che da ultimo si osservarono; ed insieme a tutti questi se-

gni la persistenza immutata delle clonie e del nistagmo, fecero orientare la diagnosi verso un processo organico vero e proprio a carico del sistema nervoso centrale.

Se non chè per quanto era agevole pensare ad un processo organico a svolgimento lento, altrettanto era difficile precisare maggiormente le nostre idee in proposito. Non si poteva ammettere una paralisi progressiva, perchè mancavano di essa i segni fondamentali (assenza di delirii, di alterazioni della condotta, di disturbi della memoria, di deficienza della critica, di segni demenziali, di disturbi pupillari, assenza della lues, ecc.).

E neppure era probabile una sclerosi a placche, poichè mancavano di essa i segni più salienti, ad eccezione del nistagmo, quantunque anche in questa malattia sieno stati osservati fenomeni mioclonici (Pic e Porot).

Egualmente si doveva respingere l'ipotesi di un tumore intracranico, sia perchè mancavano di esso i fenomeni generali e di localizzazione, sia perchè le mioclonie che possono accompagnarsi al tumore corticale e sottocorticale non si presentano diffuse a così gran numero di muscoli del corpo, come nel caso attuale, ma sono in genere circoscritte, o, se si diffondono, assumono spesso le forme di un vero accesso convulsivo.

Si pensava che potesse trattarsi di una mioclonia epilettica, e si attendeva la comparsa di qualche attacco convulsivo che potesse convalidare questa supposizione, ma durante la lunga degenza in Ospedale della malata, convulsioni epilettiche non comparvero mai, nè in passato essa ne aveva mai sofferto (1).

Per la presenza delle paresi su ricordate degli arti, si poteva pensare a una polinevrite; ma mancavano i dolori. e, malgrado la paresi fosse divenuta una vera paralisi negli arti inferiori, non si osservavano atrofie, nè ingrossamento dei tronchi nervosi, che erano indolenti alla pressione, ed i riflessi, nonchè scomparire, erano anzi accentuati; ed erano assenti disturbi della sensibilità, l'atassia, ecc.; non solo, ma non era possibile neppure svelare una qualsiasi causa di polinevrite (non v'era abuso di alcool, nè altre intossicazioni).

La comparsa, negli ultimi tempi della malattia, di lievi atrofie delle eminenze tenari dai due lati, fece pensare ad una poliomielite cronica, ma le atrofie muscolari erano troppo lievi e troppo circoscritte, mentre i fatti paralitici e paretici erano molto estesi e datavano da molto tempo; nella poliomielite anteriore cronica, di solito, invece, com'è noto, alla paralisi tien dietro l'atrofia, che colpisce tutti i muscoli che non rispondono più alla volontà. Inoltre, nella poliomielite anteriore cronica, la paralisi è flaccida, mentre nel caso nostro i riflessi erano accentuati e vi era clono del piede. Nella poliomielite, poi, non si osservano di solito delle scosse cloniche, ma soltanto dei tremori fibrillari.

Per la mancanza dei disturbi della sensibilità caratteristici, dei disturbi trofici, ecc. non era il caso di parlare di siringomielia, quantunque anche in

(1) Non fu neanche posta l'ipotesi di una encefalite letargica, perchè all'epoca dell'inizio dei sintomi presentati dalla P. (marzo-aprile 1918), non erano stati osservati casi di tale forma morbosa, in Roma, nè la sintomatologia permetteva di pensare ad un caso sporadico di encefalo-mielite epidemica.

questa malattia sia stato osservato il nistagmo in una discreta percentuale di casi (Schlösinger).

Un'altra forma morbosa, ancora poco conosciuta, fu tenuta presente nella formulazione della diagnosi della malattia, da cui era colpita la nostra malata, cioè la corea di Huntington o corea cronica. Però si escluse tale ipotesi, tenendo conto del fattore ereditario e famigliare, presente nella grande maggioranza dei casi di corea di Huntington e assente nel nostro caso; dei caratteri del disturbo motorio che, nella nostra paziente, era di tipo nettamente mioclonico, a scosse rapide, non gesticolatorie, mentre nella corea di Huntington i movimenti sono di tipo coreico e piuttosto lenti; inoltre in tale malattia i muscoli oculomotori sono risparmiati dai movimenti involontari, nè si osservano fenomeni paretici o paralitici. Di più, quantunque nella mia malata si osservasse un umore piagnucoloso ed un restringimento dell'attività psichica, spiegabile, d'altra parte, sia coi disturbi disartrici che ne rendevano non comprensibile il linguaggio, sia colla costrizione abituale a letto, perchè impossibilitata a muoversi ed a provvedere ai suoi bisogni elementari, tanto che doveva essere anche imboccata dall'infermiera, tuttavia essa si mantenne sempre bene orientata, percepiva chiaramente le domande che le venivano rivolte, conservò sempre il senso della malattia, non ebbe mai nè illusioni nè allucinazioni, nè delirii; non si osservò, cioè, uno stato demenziale. Anche la presenza di rialzi termici, notati ad intervalli durante il decorso della malattia, antecedentemente alle complicazioni polmonari terminali, e non spiegabili con alterazioni rilevabili degli organi interni (neppure da mettere in rapporto con la sclerosi dell'apice polmonare), parlava contro la corea di Huntington.

Nè si poteva ammettere che la malata P. fosse affetta dalla sindrome descritta qualche anno fa da Wilson; poichè questa è malattia famigliare, colpisce individui d'età giovanile (tra i 10 e i 26 anni); ha tra i suoi segni fondamentali un disturbo motore essenzialmente diverso da quello osservato nella nostra malata, poichè, nella degenerazione lenticolare progressiva, il tremore delle estremità, del capo e del tronco, è per lo più regolare, ritmico e cessa per il completo rilasciamento delle membra. In questa malattia, mentre l'ipertonia colpisce le membra e il volto, sono risparmiati i soli muscoli esteriori dell'occhio; mentre nel mio caso v'era il nistagmo. I disturbi disartrici e disfasici della malattia di Wilson sono dipendenti dalla rigidità della corrispondente muscolatura, mentre nel mio caso la disartria era da mettere invece in rapporto con una paresi (nucleare) dei muscoli corrispondenti. La mancanza di segni clinici, a carico del fegato, aveva poca importanza in quanto essi sogliono mancare, in vita, anche nella malattia di Wilson; ma già era sufficiente la constatazione degli altri segni differenziali suaccennati per escludere la degenerazione lenticolare progressiva.

Con criterî analoghi si poteva escludere la forma morbosa descritta da C. Vogt come sindrome del corpo striato (atetosi doppia con spasmi, ma senza paresi e disturbi della sensibilità e senza difetti intellettuali).

D'altra parte la paralisi degli arti inferiori e la paresi dell'arto superiore destro, con esagerazione dei riflessi tendinei e presenza del clono del piede

bilaterale, malgrado l'assenza dei segni di Babinski e di Oppenheim, doveva portare ad ammettere, nella mia paziente, un interessamento delle vie piramidali, quantunque fosse ben difficile stabilire a quale altezza del loro decorso fossero lese. Però male si conciliava con la sola lesione piramidale l'atrofia bilaterale delle eminenze tenari; nè era facile spiegare con una lesione circoscritta tutto l'insieme dei sintomi, in ispecie i movimenti clonici.

Come la più probabile tra tutte le accennate si ritenne l'ipotesi di una poliomielite anteriore cronica, quantunque, come ho già accennato, per molti riguardi tale diagnosi non fosse del tutto soddisfacente. Così chè da ultimo si tornò al primitivo concetto diagnostico di policlonia, intesa come manifestazione sintomatica di un processo organico del sistema nervoso centrale a decorso cronico, di natura non precisata.

Venuta a morte la paziente, l'esame macroscopico del sistema nervoso centrale non ci apportò maggior luce di quella che ci era fornita dai segni clinici, poichè esso apparve completamente negativo.

Più redditizio, invece, è stato l'esame istologico come si desume dalla dettagliata relazione di esso che ho già esposto e riassunto.

Il reperto istopatologico del cervello non ci ha fornito nuovi elementi, poichè, come ho già detto, non furono riscontrati segni flogistici, nè a carico delle meningi, nè della corteccia cerebrale, nè dei nuclei della base, e mancavano anche alterazioni delle guaine mieliniche e dei vasi. Le cellule di Betz erano abbastanza ben conservate. Non v'era aumento delle cellule satelliti, nè proliferazioni nevrogliche. Alla dissoluzione delle zolle di Nissl, notata in un discreto numero di cellule nervose, sia della corteccia che dei nuclei basali, non si può attribuire un particolare significato, poichè questo è un reperto che si osserva pressochè costantemente ogni qualvolta siano constatati in vita dei processi infettivi, febbrili, gravi, anche al difuori del sistema nervoso centrale. E nella mia malata si svolse un'infezione grave del polmone per più di un mese, e si osservarono all'autopsia i segni di una polmonite indurativa, con focolai suppurativi e numerosi focolai di broncopolmonite cancrenosa, da cui la morte, e spiegano le alterazioni osservate nelle cellule nervose.

Nel cervelletto, invece, si trovarono alterazioni delle guaine mieliniche, sia nel centro midollare, sia tra le lamine dei nuclei dentati. Inoltre una rarefazione delle cellule di Purkinje, ed una dissoluzione dei blocchi di Nissl e alterazioni del reticolo endocellulare in molte di queste stesse cellule.

L'alterazione descritta a carico delle fibre nervose (numerose cellule granulo-adipose. scomparsa dei cilindrassi) comprese entro le lamine dei nuclei dentati è stata osservata e descritta da Sioli, che, in un caso di epilessia mioclonica notò nella regione del cervelletto un'abbondante raccolta di lipoidi, ma non ricercò le condizioni dei cilindrassi. In ogni modo egli ritiene che questo reperto possa avere un'importanza per la spiegazione dei disturbi mioclonici; ed io convengo in ciò, in quanto mi sembra che basti pensare al fatto che nei nuclei dentati si raccolgono le fibre che costituiscono le braccia congiuntive per trovar giustificato il valore che si vuole attribuire ad una lesione grave, come quella da me osservata, localizzata in questo punto del cervelletto.

Non sto a ripetere qui quanto ho già esposto sulle opinioni recenti intorno all'origine dei disturbi motori (mioclonici, coreici, atetosici, ecc.) che ho già riassunto parlando della patogenesi delle mioclonie.

Anche più interessanti mi sembrano le alterazioni riscontrate nel bulbo e nel midollo spinale. A differenza di ciò che si è visto nel cervello e nel cervelletto, era evidente, nel bulbo e in tutta l'estensione del midollo spinale, la presenza di un processo flogistico cronico, manifestantesi con una infiltrazione linfoplasmatocitaria delle guaine perivasali, che interessava sopratutto i piccoli vasi, prevalentemente le piccole vene e i capillari, localizzata in ispecie nella sostanza grigia, più rara nella sostanza bianca. Oltre a ciò, era rimarchevole nel midollo l'alterazione e la rarefazione diffusa delle guaine mieliniche dei cordoni antero-laterali (ad eccezione dei fasci piramidali crociati, che erano solo molto scarsamente interessati, mentre i fasci piramidali diretti erano parzialmente colpiti), per cui era evidente una rarefazione delle fibre nervose che li compongono, in modo pressochè uguale, per tutta l'altezza del midollo. Questa distribuzione pseudo-sistematica di degenerazione dei fasci midollari può essere spiegata con la degenerazione e la scomparsa di numerose cellule nervose midollari, sia delle corna anteriori che posteriori.

Sono infatti le fibre che costituiscono i fasci laterali profondi ed i fasci residui o fondamentali dei cordoni antero-laterali le più colpite; queste sono fibre a decorso breve (fibre d'associazione longitudinali) che traggono la loro origine dalle cellule nervose. sia delle corna anteriori che delle posteriori, e collegano fra di loro i diversi piani vicini della colonna grigia centrale.

Ora le alterazioni di questi fasci come quelle del fascio di Gowers e del fascio cerebellare diretto possono essere spiegate con l'alterazione o la scomparsa delle cellule da cui prendono origine nel midollo le fibre che li costituiscono.

Importanti mi sembrano le alterazioni delle cellule nervose, nelle quali, come ho detto, si notavano abbondanti raccolte di grasso, deformità più o meno rilevanti del corpo cellulare e la presenza dei corpi jalini, da me descritti, nelle cellule delle corna anteriori.

La constatazione, oltre a tutto ciò, delle proliferazioni nevrogliche (cellulari e fibrillari) notate nel midollo spinale ed anche nel bulbo, mi sembra non possano mettere in dubbio l'esistenza di una flogosi cronica del midollo spinale e del bulbo, prevalentemente localizzata nella sostanza grigia. Occorre tener conto, tuttavia, dei lievi fatti infiammatorii osservati a carico della sostanza bianca e degli scarsi infiltrati notati nella meninge, che mi sembra autorizzino ad una diagnosi istologica di mielite diffusa, prevalentemente accentuata nella sostanza grigia spinale. Con questo reperto e con le alterazioni notate a carico delle radici spinali (rarefazione delle fibre nervose) mi sembra si possano spiegare le alterazioni notate nel liquido spinale, estratto con la 2ª puntura lombare (Nonne positiva, lieve aumento di albumina), e si possono spiegare in gran parte i sintomi clinici. Alla paraplegia inferiore e alla paresi dell'arto superiore destro e alle atrofie delle eminenze tenari si può contrapporre l'alterazione infiammatoria della sostanza grigia del midollo spinale specialmente accentuata nel midollo lobo-sacrale e in quello cervicale, la scom-

parsa e l'alterazione delle cellule nervose, specie delle corna anteriori (corpi jalini), le lesioni del fascio piramidale diretto e quelle, per quanto molto scarse, dei fasci piramidali crociati. Ai disturbi disartrici fa d'altro lato riscontro il processo infiammatorio osservato nei nuclei bulbari.

Con il reperto istopatologico, da me rilevato, come possono ora spiegarsi le policlonie, che hanno costituito il sintoma iniziale presentato dalla malata e che son persistite per tutto il decorso della malattia? Se si vuol tener conto di tutto ciò che il microscopio ha messo in evidenza, sia cioè dei fatti positivi, come di quelli negativi, date le gravi lesioni del midollo e del bulbo, da un lato, e la scarsità di lesioni corticali e dei gangli basali dall'altro, bisognerebbe concludere confermando l'opinione di Friedreich ed altri, che le clonie son dovute alle alterazioni del midollo spinale e probabilmente a quelle delle cellule delle corna anteriori, che sono certamente molto gravi.

Ma d'altra parte, occorre tenere presenti le alterazioni, già ricordate, a carico dei nuclei dentati, alle quali, secondo recenti ricerche, si deve attribuire una non trascurabile importanza nella produzione di disturbi motori, mioclonici o coreici. Ho già ricordato i reperti descritti da Sioli, nel nucleo dentato nell'epilessia mioclonica, e voglio accennare alle lesioni degenerative dei nuclei dentati e dei nuclei rossi descritte da Mumorzeff, in un caso di corea di Huntington, lesioni che egli considerò come causa della corea, e ricordo anche le lesioni che Kiesselbach trovò nel nucleo dentato, nella corea di Huntington, insieme ad atrofie dei gangli infracorticali. Accenno soltanto alle lesioni del nucleo dentato trovate da Alzheimer e da Westphal nella pseudo-sclerosi.

Ma, poichè mi sembra evidente che tutti i disturbi funzionali non debbano avere necessariamente un riscontro anatomico, nel senso che esso sia rilevabile con alterazioni morfologiche visibili al microscopio, è chiaro che anche all'infuori del midollo e del nucleo dentato si possa cercar la causa dei disturbi mioclonici.

È certo che le alterazioni del tessuto nervoso sono di gran lunga più diffuse di quello che appaia all'esame istopatologico. Perciò mi sembra che noi, malgrado i reperti anatomici positivi accennati, nel midollo, nel bulbo e nel nucleo dentato, non siamo autorizzati a negare qualsiasi importanza alla corteccia cerebrale, nella produzione dei fenomeni mioclonici, in quanto la fisiologia ci insegna che si possono provocare sperimentalmente con la stimolazione chimica, elettrica o meccanica di essa, cloni che in tutto assomigliano a quelli che si possono osservare nei malati affetti da policlonia, ed in considerazione della possibilità che sostanze tossiche, prodottesi per lo svolgersi del processo flogistico cronico del midollo e del bulbo, giungendo, comunque, alla corteccia cerebrale, ne alterino la funzione, in modo da determinare la comparsa delle clonie.

La constatazione costante, fatta nella nostra malata, della facilità di provocare la comparsa di scosse cloniche, con stimoli lievissimi (anche un semplice soffio sulla cute), porterebbe ad ammettere uno stato di irritabilità della zona motoria della corteccia cerebrale, allo stesso modo che Strassmann ha interpretato le mioclonie da lui osservate in un caso di tabe dorsale avanzata, con perdita dei riflessi. In questo malato esisteva una iperestesia per i tocchi fini

ai piedi ed una grande ipersensibilità ai rumori; ed erano appunto le zone di più forte eccitabilità cutanea che, stimolate, potevano provocare le clonie nel modo più facile e in più gran numero. In altre parole, si tratterebbe di stimoli che vengono percepiti e perciò il loro substrato anatomico deve essere ricercato nella corteccia cerebrale.

Concludendo, mi sembra che la questione della patogenesi delle clonie, malgrado tutte le ipotesi emesse per spiegarle e malgrado i reperti anatomici con i quali si è cercato di metterle in rapporto, a volta a volta, sia che fossero presenti alterazioni della corteccia o del midollo spinale o di altre regioni del sistema nervoso centrale, rappresenti tuttora, almeno in gran parte, una questione aperta, che attende la sua soluzione. In generale, i casi in cui si osservano questi disturbi motori, sieno quelli a decorso cronico come è quello da me osservato, ed i pochi altri analoghi studiati istologicamente, sieno quelli a decorso acuto, come le forme di encefalite epidemica a tipo mioclonico, presentano per lo più una troppo grande complessità, sia nelle manifestazioni cliniche che in quelle istopatologiche, tale da non permettere, a mio modo di vedere, una sicura cernita delle lesioni che possono essere ritenute le sole responsabili del disturbo motorio, da quelle altre, pur numerose, che con esso non hanno nulla da vedere.

È probabile che l'origine delle clonie non debba ricercarsi in una unica sede, cioè solo nella corteccia o solo nel midollo spinale o nelle lesioni del mesencefalo (sulle quali ultime la frequente prevalenza di localizzazione dei processi flogistici dell'encefalite letargica richiama tutta l'attenzione degli studiosi per la soluzione del problema), e che, anzi, oltre alle clonie che certamente sono di origine corticale (come quelle provocate dai tumori delle zone rolandiche o quelle che si osservano negli isterici, ecc.), anche altre lesioni situate nel mesencefalo o nel midollo spinale, possano provocare questi disturbi di moto, con un meccanismo che finora ci sfugge.

Dicembre 1920.

INDICAZIONI BIBLIOGRAFICHE.

I lavori sul paramioclono molteplice e sulle mioclonie sono numerosissimi. Indicazioni bibliografiche complete su questo argomento si trovano, fino al 1900, nel lavoro di Schupfer («Il Policlinico», Sezione Medica, 1901) e, fino al 1914, nella rivista generale: «Ueber Myoklonie, Myoklonus-Epilepsie und verwandte Krankheiten», di Walter Gorn, nella *Zeitschrift f. d. ges. Neurologie und Psychiatrie* (Ref. u. Ergebnisse, Bd. IX, n. 4, 1914).

Do qui soltanto le indicazioni bibliografiche dei lavori successivi e di altri sullo stesso argomento non citati dai due Autori suaccennati.

Anton. Jahrbücher f. Psychiatrie, 1896, 14.
Bignami e Nazari. Atti del I Congresso Internazionale dei Patologi, Torino, 2-5 ottobre 1911. — Unione Tipografico-Editrice, Torino, 1912.
Clark L. Pierce. Journ. of Nervous and Mental Disease, 1919.
Fazio. Riforma Medica, settembre 1913.
Fragnito. Rivista Italiana di Neuropatologia, Psichiatria ed Elettroterapia, fascicolo 8, agosto 1920.
Grande E. Riforma Medica, febbraio 1915.
Hunt. Trans. Amer. Neur. Ass., 1917.
Wallenberg. Citato da Brodmann in «Neue Deutsche Chirurgie», von P. v. Bruns. — Verlag v. Ferdinand Enke, Stuttgart, 1914.

II.

Istituto Anatomo-Patologico dell'Ospedale Maggiore
e Laboratorio di Fisiologia sperimentale di Milano

Meccanica cranica e fisica cerebrale.

Studio critico sperimentale

del dott. Francesco Pedrazzini.

La storia dai tempi di Ippocrate ad oggi dimostra che fu grave errore il paragonare il cranio dal punto di vista della sua resistenza a questo od a quell'altro solido, od a figure geometriche note.

Siffatti concetti astratti impedirono di concepire nel loro vero essere i fenomeni fisici, ai quali il cranio va soggetto sotto l'azione di forze esterne che tendono a deformarlo, e quelli che ne conseguono nel suo interno.

Aggiungasi che la teca ossea cranio-vertebrale e le meningi, considerate soltanto come involucri dell'asse nervoso, sono parti costitutive del sistema emoidraulico dell'asse nervoso medesimo.

Tutti i fenomeni emo- idrodinamici cerebro-spinali furono perciò mal compresi.

È un vasto campo di argomenti le mille volte studiati, inesauriti sempre, tutti appartenenti ad uno stesso ordine fisico-meccanico, che devono essere presi in nuovo esame.

Lo scopo che mi sono prefisso non mi permette di diffondermi nella storia dell'argomento, per la quale e per maggiori particolari sulla materia, rimando ai miei lavori precedenti (1). Qui mi limito ad esporre come si svolse l'opera mia, a compendiarne i risultati che mi sembrano più importanti, ad intrattenermi brevemente in quelle parti che le nuove circostanze additano.

Volsi la mia prima attenzione sul meccanismo di resistenza del cranio e sulle lesioni traumatiche di esso nel 1886, all'epoca della mia tesi di laurea.

Partivo dal principio che per conoscere il modo di resistere di un solido è necessario anzitutto sapere quale ne sia la figura statica.

In questa ricerca per la legge della divisione del lavoro fisiologico e del graduale differenziamento organico non riconobbi altra guida dell'anatomia.

Nelle parti del cranio maggiormente chiamate a resistere dovevo trovare un maggior spessore dell'osso, una adatta conformazione, disposizione e struttura; nelle parti invece deputate ad uffici secondari di resistenza, la parete cranica sarebbe stata più sottile, più debole.

---

(1) Dott. Francesco Pedrazzini. Lettura alla Società medico-chirurgica di Pavia, 15 giugno 1889. — *Delle teorie di resistenza cranica e del modo di compiersi di alcune lesioni traumatiche del capo.* Gazz. Med. Lombarda, 1890. — *Studio sulle lesioni del cranio.* Bollettino medico-chirurgico dell'Istituto Politerapeutico, 1897. — Libreria Fratelli Bocca Milano.

Seguendo questi criteri notavo che la convessità cranica, è delimitata da sei archi: le arcate orbitali, le linee curve temporali, le linee curve superiori dell'occipite. Dentro questi archi il cranio normale dell'uomo presenta una

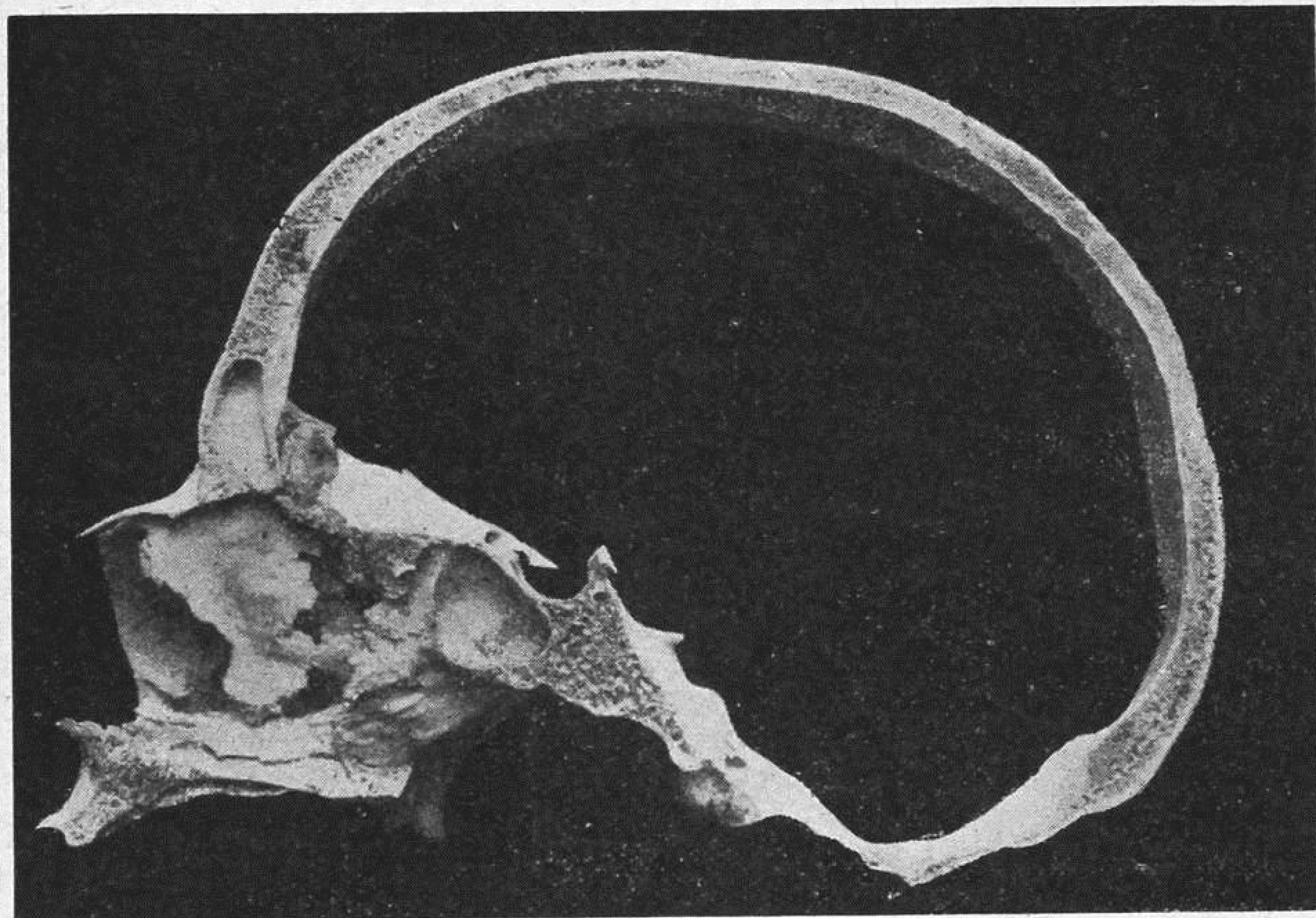


Fig. 1. — Sezione longitudinale di cranio ortocefalo.

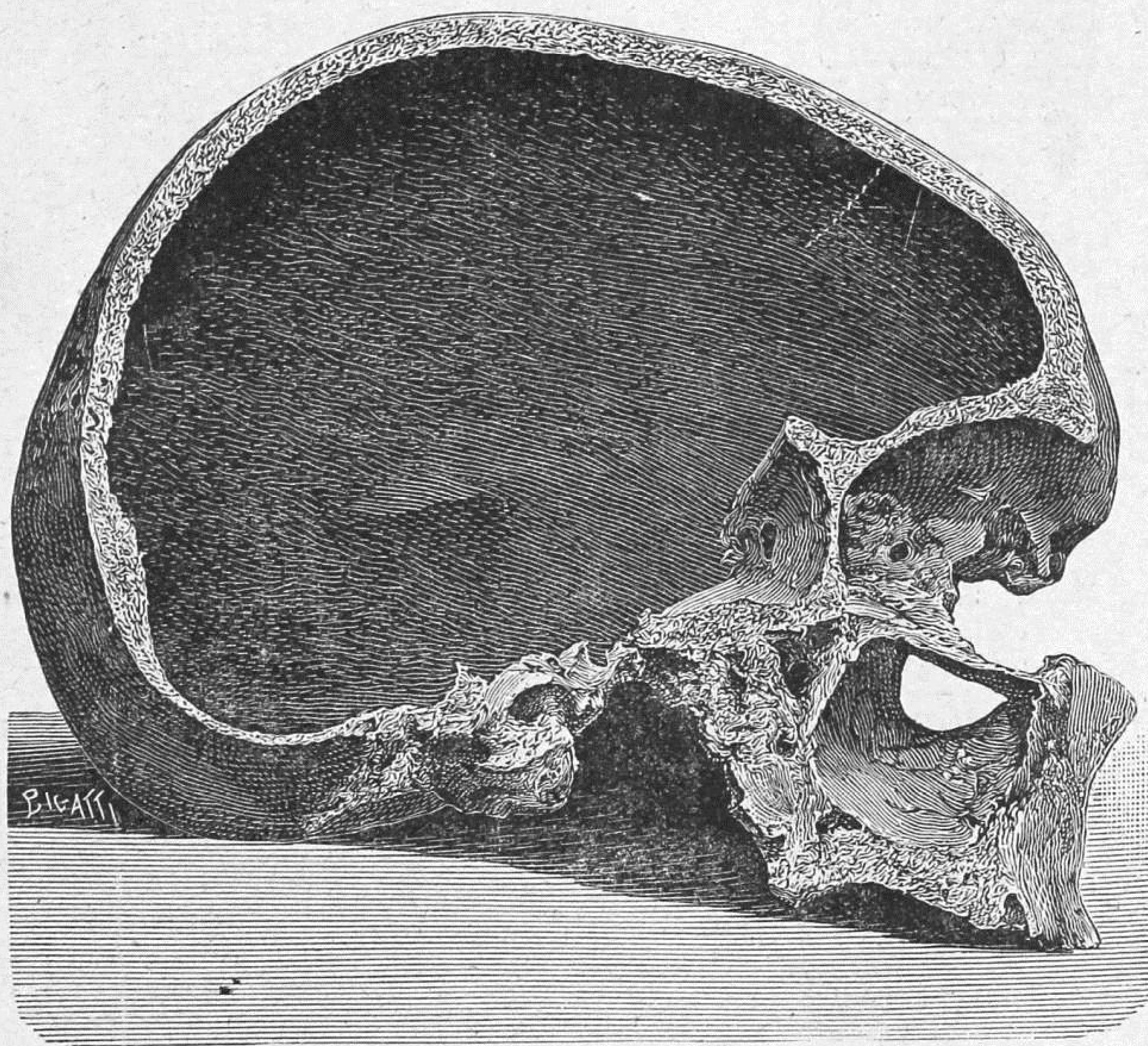


Fig. 2. — Sezione longitudinale di cranio dolicocefalo.

superficie convessa abbastanza regolare, spessore quasi uguale dappertutto, ed è costituito di tre strati, le due lamine o tavolati, e la diploe intermedia. Le suture sono fatte per addentellamento.

Al di sotto di questi archi vien meno la regolare convessità della volta, la curvatura cangia, la diploe si assottiglia e scompare, la parete si riduce ad un esile strato eburneo. Le suture sono fatte per sovrapposizione (regioni temporali).

I crani antichi presentano una dolicocefalia decisa e pronunciato l'appianamento delle tempia. Il cranio trovato nella caverna del Neanderthal, i crani neanderthaloidi sono dolicocefali. Facendo delle sezioni longitudinali e trasversali del cranio meglio si manifesta il cangiamento di curvatura o di dire-

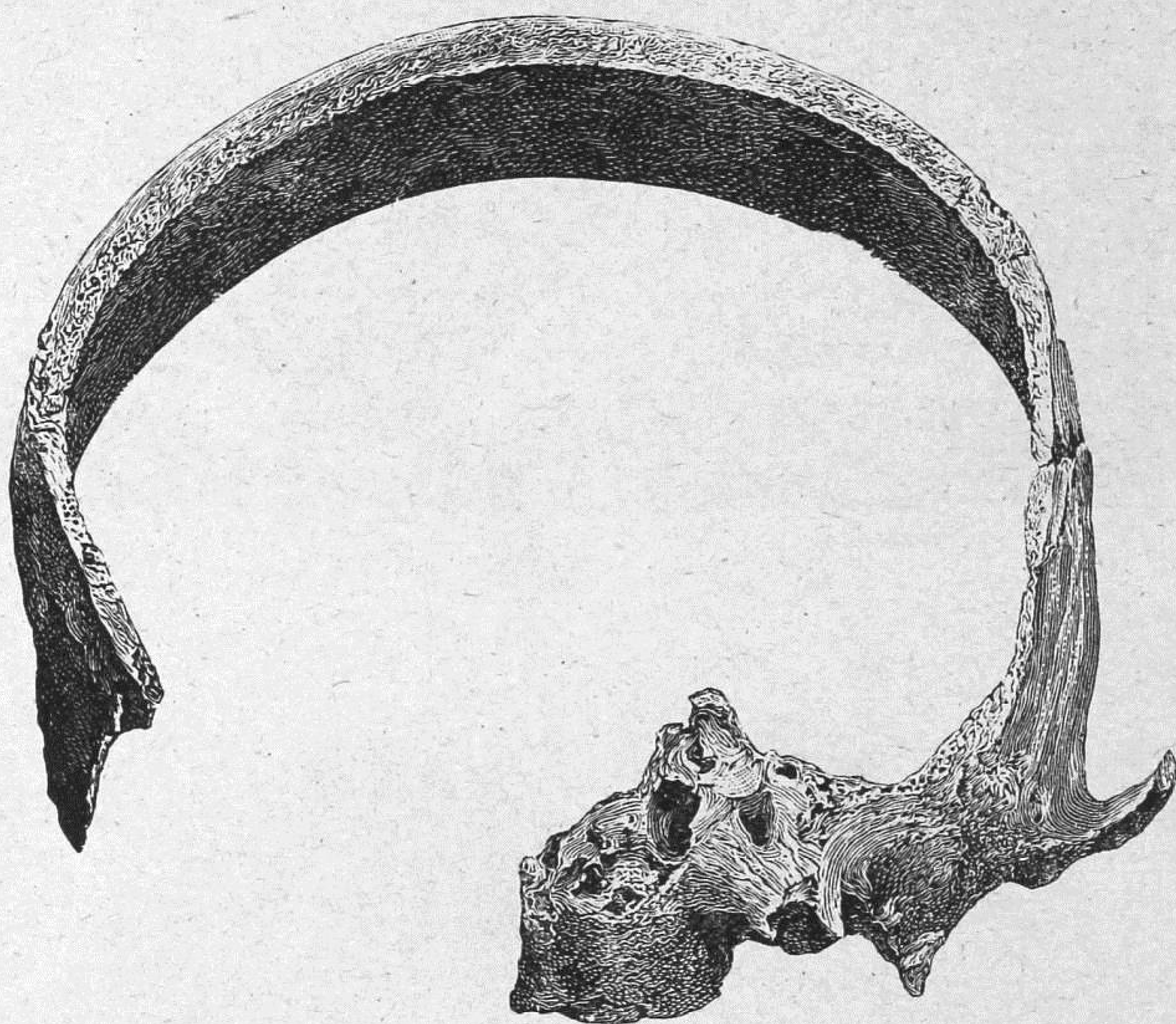


Fig. 3. — Sezione trasversale di cranio normale di adulto passante nelle regioni temporali fra il terzo posteriore ed il terzo medio dell'apofisi zigomatica.

zione che succede in corrispondenza delle arcate sopraccigliari, delle linee curve temporali e delle linee curve superiori dell'occipite. (V. figure 1, 2, 3, 4, 5 e 6).

Le curve orbitali, temporali ed occipitali superiori dell'uomo hanno riscontro nel cranio degli altri mammiferi in creste o spigoli ossei, che separano una regione dall'altra, danno impianto ai muscoli e si portano dall'uno all'altro dei punti più solidi della periferia della base, conformate in guisa da rispondere a scopo meccanico. Se, come si verifica sovente nei carnivori, le apofisi orbitarie esterne non terminano sui malari, e le cavità orbitali rimangono incomplete, la curva temporale e l'arcata orbitale continuano l'una nell'altra a guisa di due archi equilibrati e per compenso diventa robustissima l'apofisi zigomatica, disposta come chiave fra l'apofisi mastoidea e l'apofisi ascendente del mascellare, vale a dire fra i punti di appoggio della coppia di archi. E come gli architetti quando vogliono far risparmio di materiale ed alleggerire il peso di

una volta senza danno della resistenza, diminuiscono lo spessore della volta medesima costruendovi delle nervature di rinforzo, così troviamo le creste craniche di molti animali paragonabili a codeste nervature. Di più, come gli architetti possono coprire le loro costruzioni con una volta o con un tetto, così la sommità del capo si trova nella serie animale ora convessa e simile ad una volta, ora a piani inclinati. In questo caso le linee che avevamo trovato corrispondere alle creste ed alle curve d'impostazione della volta vengono ad essere gli spigoli di figura. Seguendo le dette curve del cranio dell'uomo nei loro

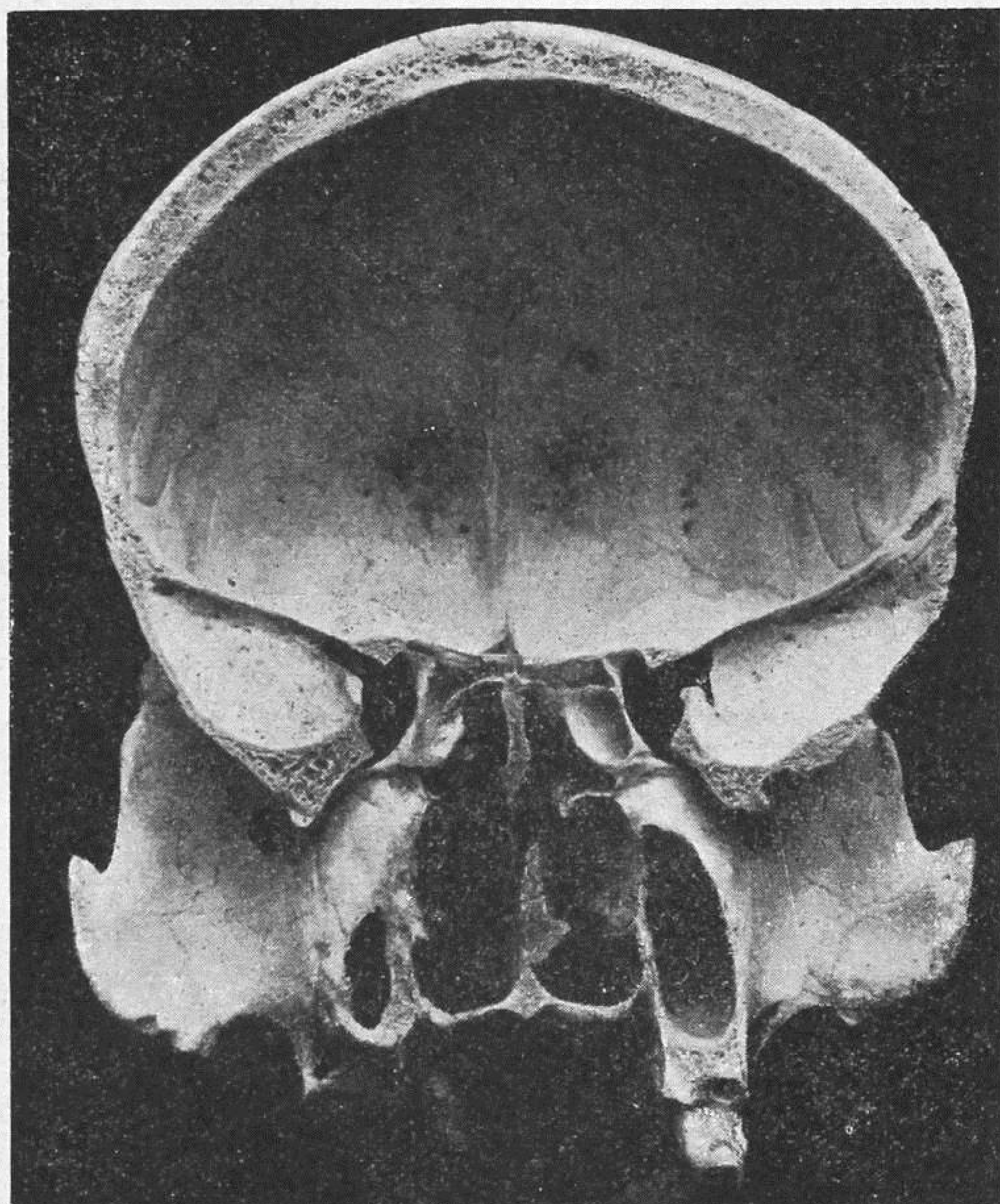


Fig. 4. — Sezione trasversale di cranio con lieve ipertrofia della diploe. Passa in alto per la regione frontale, in basso nelle parti posteriori delle ossa zigomatiche.

appoggi, si vede che vanno a terminare sulle parti più solide della periferia della base. Le apofisi orbitarie interne appoggiano sulle apofisi ascendenti dei mascellari superiori (colonne fronto-nasali). Le apofisi orbitarie esterne appoggiano sulle ossa malari, le quali sono saldate verso la linea mediana dal corpo dei mascellari superiori, internamente ed indietro dalle grandi ali dello sfenoide, in fuori dalle apofisi zigomatiche dei temporali.

Le apofisi mastoidee, molto robuste, sono ancora fissate dalle rocche, dalle linee condilo-mastoidee e dalle pareti cerebellari. Alla protuberanza occipitale media serve di sostegno e di contrafforte la cresta dello stesso nome.

La base cranica forma assieme alla mascella superiore l'armatura di sostegno della volta.

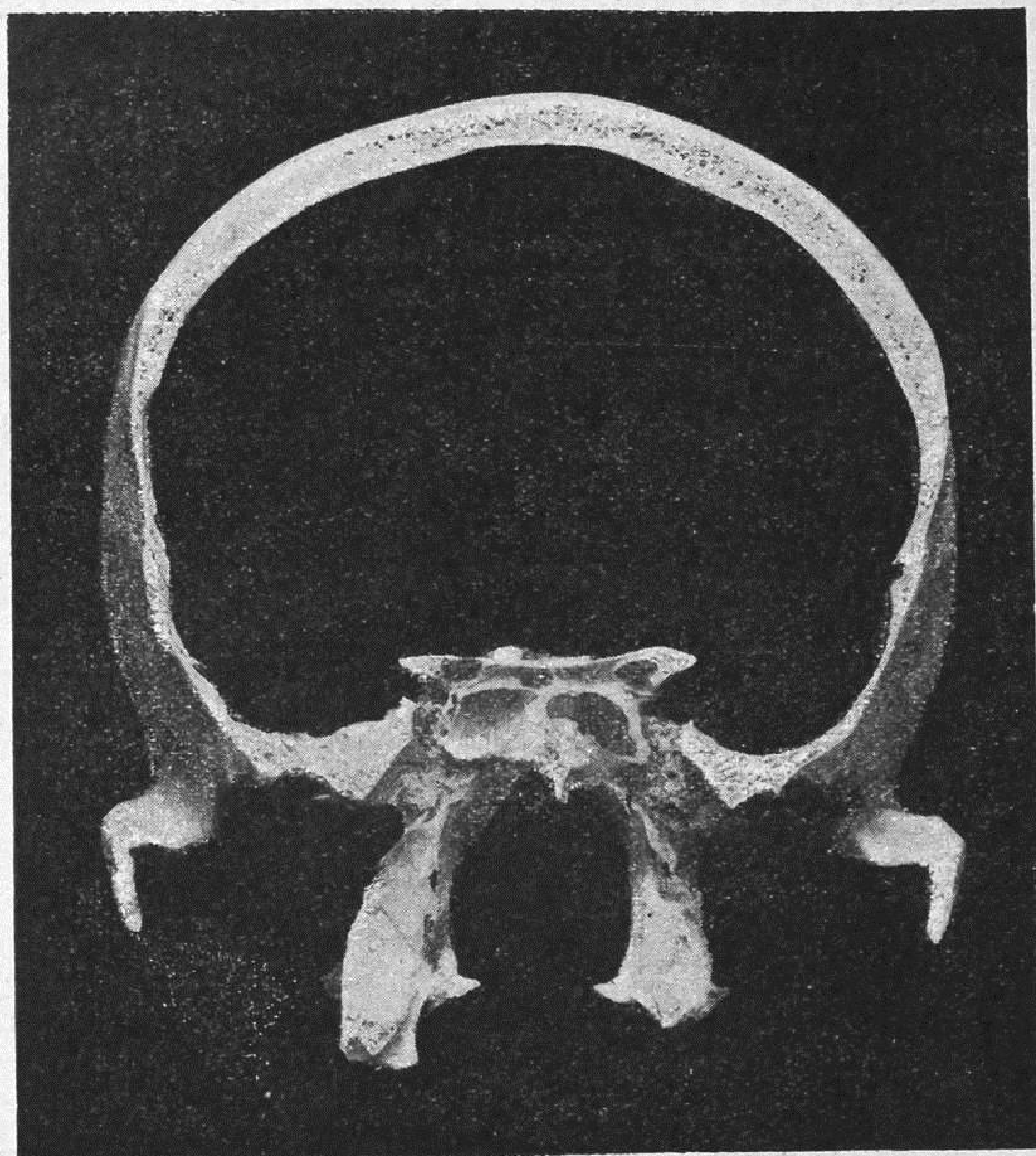


Fig. 5. — Sezione trasversale di cranio di uomo adulto. Passa in alto 15 cm. innanzi della sutura coronale, in basso apre i seni sfenoidali stando un poco all'avanti del piano dei fori ottici e lateralmente cade nella parte di mezzo delle apofisi zigomatiche.

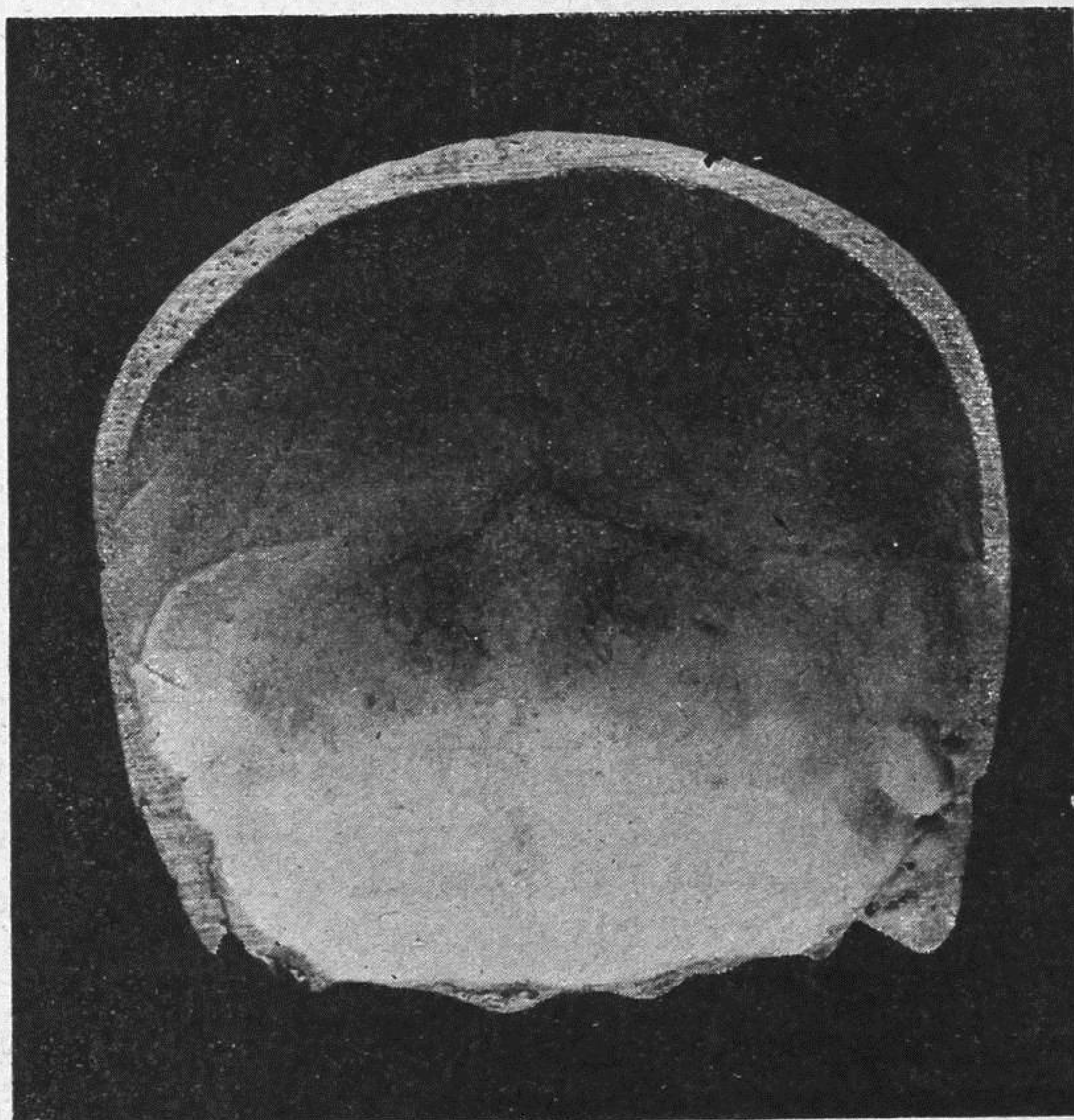


Fig. 6. — Sezione trasversale di cranio di adulto. Passa in alto verso il mezzo della sutura biparietale, in basso e sui lati nella parte posteriore delle apofisi mastoidee.

Dal cercine occipitale sotto il quale stanno i condili o punti di appoggio del cranio sulla colonna vertebrale, partono a croce quattro linee di rinforzo o nervatura:

1° L'apofisi basilare in avanti,

2° La cresta occipitale media indietro,

3°-4° Le linee condilo-mastoidee ai lati, formate dai condili, dalle apofisi giugulari e dalle apofisi mastoidee.

Dall'apofisi basilare si portano obliquamente in fuori nel centro delle grandi ali fino all'incontro delle apofisi orbitarie esterne due linee di tessuto spugnoso indicate dal Félizet col vocabolo di pezzi orbito-sfenoidali (1). All'origine di queste linee dai lati del corpo detto sfenoide scendono simmetricamente le apofisi pterigoidee, che vanno a contrapporsi alle tuberosità mascellari, ossia alle basi delle colonne fronto-nasali. Per cui dall'apofisi basilare si diramano come da un tronco principale quattro linee di rinforzo secondarie, costituite dalle porzioni sfeno-mascellari delle grandi ale (pezzi orbito-sfenoidali di Félizet) e dalle apofisi pterigoidee. Cosicchè seguendo lo sviluppo delle nervature principali che partono dalla corona occipitale sovrastante ai condili, si arriva direttamente od indirettamente alle estremità delle curve che limitano la volta. La cresta occipitale media e le linee condilo-mastoidee mettono direttamente alla protuberanza occipitale ed alle apofisi mastoidee. Per l'apofisi basilare si arriva alle apofisi orbitarie esterne ed alle colonne frontonasali coll'intermezzo dei pezzi orbito-sfenoidali e delle apofisi pterigoidee.

Lungo queste linee non verificasi discontinuità. Il tessuto spugnoso è relativamente abbondante.

Si comprende come delle quattro nervature che partono dal cercine occipitale, l'apofisi basilare debba essere molto più grossa, perchè chiamata a rispondere agli sforzi di tutta la metà anteriore del cranio e della faccia. Quest'ultima sotto il rapporto della resistenza non si può scindere dal cranio e rappresenta uno sviluppo complementare secondario di una delle sue armature principali, ossia dell'apofisi basilare. Nelle linee di rinforzo che hanno sviluppo dalla corona occipitale non figurano le rocche, le quali sono obliquamente disposte fra le apofisi mastoidee ed il centro della base. Le rocche, sebbene voluminose, sono formate esclusivamente di sostanza compatta. Però il foro lacero-anteriore è riempito, come mostràva Richet, da una fibro-cartilagine che non si ossifica, mentre tutte le altre membrane suturali spariscono.

Questa variante della costituzione delle rocche si accorda colla funzione dell'udito, sapendosi che un tessuto compatto, favorisce la riflessione delle onde sonore, meglio di un tessuto poroso. Si direbbe quindi che per adattamento all'udito, la sostanza compatta siasi ivi differenziata dalla sostanza anelastica, la quale trovasi in forma di cuscinetti fibrosi agli apici delle roc-

(1) Félizet. *Recherches anatomiques et expérimentales sur les fractures du crâne.* — Paris, Adrien Delahaye, édit., 1873.

che, ove giungono le spinte. Gli assi delle rocche sono in direzione degli assi dei pezzi orbito-sfenoidali, ne risulta una croce disposta sulle diagonali della base del cranio, fra le apofisi orbitarie esterne e le apofisi mastoidee, vale a dire fra i quattro punti, che costituiscono gli appoggi esterni delle curve della volta. Il centro della croce corrisponde alla parte posteriore del corpo dello sfenoide. ove termina l'apofisi basilare. Ora codesta croce diagonale che lega i quattro angoli del quadrilatero della base cranica, con sbarra di fissazione al centro, rappresentata dall'apofisi basilare, riproduce precisamente le condizioni di un sistema statico rigido. Esaminando finalmente le parti intermedie alle linee di rinforzo sopra indicate troviamo il primo piano della base costituito di una tenue lamina eburnea; la metà anteriore del corpo dello sfenoide scavata dal seno sfenoideo, le grandi ale, fuorchè nella loro parte di mezzo, corrispondente ai pezzi orbito-sfenoidali, sottili e mancanti di diploe, così pure le fosse cerebellari.

Le parti robuste della base cranica si limitano adunque al contorno del grande foro, alla cresta occipitale media, alle linee condilo-mastoidee, alla apofisi basilare, alle porzioni centrali delle grandi ale, ed alle apofisi pterigoidee.

Concludendo, il cranio mi offriva la configurazione di una volta a tre strati di densità differente, limitata da sei archi che appoggiano sopra un'armatura costituita dalle parti più solide della base.

Stabilita la figura statica, restavami da indagare come effettivamente il cranio si comportava sotto l'azione delle forze esterne.

La teoria delle vibrazioni elissoidi, accettata dalla Accademia di Parigi alla fine del secolo XVIII aveva assimilato il cranio ad una sfera elastica, che battuta in un punto si deprime nel luogo della percossa ed in quello diametralmente opposto, di guisa che il diametro nella direzione dell'urto resta accorciato, mentre in proporzione si allungano tutti gli altri ad esso contrari. Per la reazione elastica della sfera stessa avviene poi un allungamento del diametro prima accorciato, un accorciamento di quelli allungati, poscia di nuovo il contrario, finchè dopo una serie di ondulazioni sempre minori si ristabilisce la forma primitiva. In questi movimenti successivi del cranio le parti più fragili e le meno elastiche si rompono.

Più tardi (1844) Aran (1) aveva dimostrato che le fratture si irradiano dalla volta alla base per la via più corta seguendo la curva di più corto raggio.

Nel 1889, mentre ero Assistente alla Cattedra di Anatomia Patologica della R. Università di Pavia, istituivo una serie di esperienze sopra crani umani per verificare le deformazioni che la volta subiva sotto le percosse. A tal uopo cercavo di serbare traccia di codeste deformazioni mediante una sostanza più fra-

---

(1) ARAN. *Recherches sur les fractures de la base du crâne.* Archiv. gén. de Méd. Journal Complém. des Sciences médicales. IVe Série, T. VI, pag. 180, 1844.

gile intonacata sulla volta medesima. Spogliavo pertanto la calotta cranica dalle parti molli, ed, asciugatane la superficie, la pennellavo di stearina fusa, affinchè raffreddandosi la stearina vi formasse uno straterello continuo ed aderente.

In questa operazione lasciavo libero uno spazio circolare di tre o quattro centimetri di diametro, nel quale poi battevo un colpo di martello onde lo strato di stearina venisse a risentire l'effetto del colpo solo indirettamente per mezzo dell'ossatura. Era da aspettarsi che la stearina, essendo più fragile, si sarebbe facilmente screpolata anche quando l'ossatura resisteva. Invece di regola osservai che le screpolature della stearina accompagnavano soltanto il decorso della frattura cranica. Questo risultato escludeva l'esistenza di moti oscillatori della volta e deponeva nel senso che il lavoro della forza avvenisse prevalentemente, se non esclusivamente, sopra una sola od alcune linee. La qual cosa spiegava i reperti delle esperienze di Aran, ed era in armonia colle osservazioni anatomo-patologiche, le quali dimostravano che dal punto colpito della volta discende d'ordinario una sola linea di frattura, talvolta due, se un maggior numero, si distingue facilmente tra esse una frattura principale, che raggiunge la base, ed altre secondarie comunemente limitate all'intorno della superficie colpita. Otto Weber trovava che se appendesi un cranio mediante un bastoncino di legno trasversale attaccato ad una fune ed introdotto nel grande foro occipitale e si batte la volta con un grosso, ed abbastanza largo martello, non si ha abitualmente alcuna frattura. In questo caso il cranio può oscillare liberamente. Ponendolo invece sopra un basamento solido e battendolo sulla volta si produce una frattura stellata della base, spesso senza alcuna intaccatura della volta, perchè allora il cranio si trova compresso tra due forze. Questa esperienza mi richiamava il principio di Newton dell'eguaglianza e reciprocità fra azione e reazione.

Tutti gli autori che prima di me si erano occupati delle fratture craniche avevano considerato unicamente la forza esterna, l'azione. Lo stesso Weber aveva spiegato i diversi effetti delle percosse a cranio sospeso ed a cranio appoggiato sopra un basamento solido ammettendo che in quest'ultimo caso fosse compresso tra due forze.

Per il principio di Newton che ogni azione è sempre accompagnata da una reazione eguale e contraria dovevasi tener conto non solo della forza esterna, ma anche della reazione che nel cranio si svolgeva.

Sospendevo adunque dei crani, ora pieni, ora vuoti dell'encefalo, ad una fune legandoveli con uno spago introdotto per il grande foro occipitale e fatto uscire per uno dei fori lacero-posteriori, indi vibravo sul cranio sospeso un colpo di martello. Altre volte facevo urtare il cranio da una palla di ferro del peso di kg. 2, essa pure sospesa a pendolo accanto al cranio, di modo che nello stato di quiete si trovasse con esso in leggiero contatto, e sollevata nella direzione del proprio centro, veniva ripresa al suo ritorno dopo che aveva colpito il cranio.

Ottenevo una ammaccatura della parte percossa, talora circondata da una sottile rima circolare. Solo in una prova si produsse una frattura lineare, per un forte colpo inferto obliquamente sul cranio col martello.

Ora bisogna considerare l'inerzia del cranio come una resistenza al moto, attribuire cioè ad essa le funzioni di una forza resistente. Ritenuta trascurabile la resistenza del mezzo ambiente, negli urti con la palla di ferro disposta a pendolo e nei colpi di martello inferti in direzione normale al cranio, avevasi da una parte la forza che tendeva a muovere il cranio, dall'altra il cranio in condizioni di potersi muovere liberamente. Se il cranio in luogo di essere messo in condizione di potersi muovere liberamente fosse stato fisso, l'ostacolo maggiore che incontrava la forza che tendeva a metterlo in movimento avrebbe dovuto essere l'appoggio. Nell'esperienza del colpo obliquo inferto col martello veniva messa in tensione la fune di sostegno. Il cranio non era libero di muoversi nella direzione del colpo, e per la tensione della fune, ossia per reazione dell'appoggio, si produsse la frattura lineare.

L'appoggio naturale del cranio, è dato dalla colonna vertebrale coll'articolazione occipito-atlantoidea. Questa è la sede ordinaria e prevalente di reazione. La conformazione anatomica del crano lo indica. Infatti dal cercine del grande foro occipitale immediatamente al di sopra dei condili si diramano nella base cranica le nervature che si portano verso le estremità delle curve limiti della volta. Quando però il cranio oltre essere articolato con la colonna vertebrale, fosse nel momento del trauma eventualmente appoggiato all'esterno, la reazione potrebbe essere data dal punto di appoggio esterno, od anche da entrambi.

Le esperienze fisiche e le linee di frattura facevano adunque ritenere che la forza dell'urto si trasmette dal punto di applicazione al punto di appoggio o di reazione secondo una linea o delle linee di azione, lungo la quale o le quali si determina la frattura, se la forza è capace di vincere la resistenza della parete. Secondo la qualità dello sforzo causale e la sede su cui era stato esercitato distinguevo le lesioni traumatiche del cranio in:

1° Lesioni della volta che si verificano nella sede di applicazione della forza (per sforzi flettenti o per sforzi di taglio).

2° Lesioni da sforzi continuati fra la volta e la base.

3° Lesioni da sforzi esercitate sulla base.

4° Lesioni da aumento di pressione endocranica.

CAT. I. — *Lesioni della volta cranica nella sede di applicazione della forza.*

a) Da sforzi flettenti. — Le forze di poca intensità che colpiscono il cranio o non vi lasciano alterazione apprezzabile, o vi lasciano solo una leggiera ammaccatura perchè vi producono una deformazione, puramente elastica.

Per gradi maggiori della forza la deformazione aumenta e così pure lo spessore degli strati interessati. Se la parte colpita è considerevolmente provveduta di diploe, questa essendo cedevole, si condensa e non diviene capace di trasmettere la forza alla tavola interna prima che abbia subìto un certo grado di condensamento. Nel condensarsi la compagine della diploe frequentemente si altera (contusione).

Quando lo spessore dalla diploe è molto grande, prima che abbia raggiunto il grado di condensamento necessario per divenire capace di trasmettere la forza alla tavola interna, può essere deformata la tavola esterna di tanto da sorpassare il limite di elasticità.

In tal caso la deformazione della tavola esterna è permanente e si verifica la depressione isolata del tavolato esterno. Questa alterazione è molto rara. Un esemplare esisteva al N. 453 del Museo Porta di Pavia.

Non appena il condensamento della diploe per effetto della compressione la rende capace di funzionare come corpo elastico, la forza si trasmette sulla lamina interna, che viene pure sollecitata a modificare la curvatura.

Nei bambini nei quali le ossa del cranio sono sottili, prevalentemente formati di diploe ricche di vasi sanguigni e di sostanza organica, onde sono cedevoli, possono avvenire depressioni circoscritte della volta del cranio senza frattura.

Che gli effetti di un trauma possono essere diversi nei varii strati della volta del cranio, meglio si rileva dallo studio delle fratture. Queste comprendono tutto lo spessore dell'osso (*fratture complete*), oppure interessano separatamente l'una o l'altra delle due lamine (*fratture incomplete*). Perchè si produca la frattura isolata della lamina esterna è necessario che la forza si svolga quasi esclusivamente nel piano di questa lamina. La frattura isolata della lamina interna è più frequente di quella dell'esterna, perchè la lamina interna non avendo la resistenza dell'appoggio di altri strati ossei si rompe più facilmente.

b) Da sforzi di taglio. — Conseguenza degli sforzi di taglio sono le ferite. Le condizioni di produzione di una ferita sono:

1° Forma puntuta, conica o prismatica affilata dell'arma, dello strumento, del proiettile; in una parola superficie relativamente piccola di applicazione della forza.

2° Grande velocità di impulso.

Più la superficie di applicazione della forza aumenta per forma smussa, ottusa dell'oggetto vulnerante, oppure diminuisce la velocità del colpo e più

diventa piccolo lo sforzo di taglio e vi subentra lo sforzo flettente. Ugualmente la lesione va perdendo i caratteri che distinguono la ferita per assumere quelli della frattura, perchè appunto la forza agisce non tanto recidendo, quanto deformando. Così troviamo nell'un caso i margini netti, regolari, nell'altro irregolari, entroflessi, scheggiati e talvolta fessure periferiche irradiate.

Questi diversi caratteri possono riscontrarsi sopra le due lamine in una stessa lesione, perchè la forza nel lavoro che compie perde di grado e di velocità, onde uno sforzo di taglio sulla lamina esterna, può mutarsi in uno sforzo flettente sull'interna e viceversa, se un proiettile penetrato nel cranio si scava una via di uscita dall'interno all'esterno. Quando la potenza agisce come sforzo di taglio sopra entrambe le lamine, i caratteri della ferita sono eguali in entrambe.

Se da principio lo sforzo di taglio è minimo in confronto dello sforzo flettente, ne risulta una frattura.

(*Continua*)

Roma, 1921 — Tip. Cartiere Centrali. L. Pozzi, *resp.*

(48)

Anno XXVIII Roma 1° Maggio 1921 Vol. XXVIII-M (fasc. 5)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

DIRETTA DAL

Prof. VITTORIO ASCOLI

Direttore della R. Clinica Medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO:

I.

R. Istituto di Patologia Medica di Firenze

IV Turno Medico Arcispedale di Santa Maria Nuova

diretti dal prof. C. Frugoni, incaricato e primario.

L'ascoltazione orale

Dott. Giacomo Ancona.

In questo lavoro ho raccolto e coordinato quanto si riferisce all'ascoltazione orale: lo ho ritenuto opportuno e perchè l'argomento ha assunto notevole importanza e perchè in tema di ascoltazione orale tutti i lavori fondamentali — notiamolo con legittimo compiacimento — sono di autori italiani.

Col contributo altresì di osservazioni personali sono addivenuto ad una schematizzazione e classificazione della materia in tre capitoli distinti, a l'origine di ciascuno dei quali è unito il nome di nostri studiosi.

Così Galvagni ha individuato i « rantoli orali », ne ha stabilito i rapporti con la tubercolosi polmonare, e quindi iniziato lo studio della « respirazione oralmente intercisa » di cui più tardi Frugoni illustrava le complesse caratteristiche morfologiche e patogenetiche, mentre Cardarelli prima e Frugoni poi hanno istituito il capitolo della « percussione oralmente ascoltata ».

Non ritengo qui utile dilungarmi in considerazioni storiche di cui farò invece breve cenno in ciascuno dei tre rami che costituiscono l'argomento in esame, e nel quale entro senz'altro.

La materia ho così suddiviso:

I. - Rantoli orali . . . . .
- Linguali
- Palatini
- Laringei
- Tracheali
- Bronchiali
- Parenchimali.

II. - Intercisioni respiratorie oro-nasali.

a) aritmiche

b) cardioritmiche
- a genesi respiratoria
- a genesi circolatoria
  - da polso toracico negativo
  - da polso toracico positivo.

III. - Percussione del torace oralmente ascoltata.

***

I. — Rantoli orali.

Con l'ascoltazione alla bocca è dato raccogliere una serie di rumori a tipo di «rantolo» che presentano caratteristiche diverse a seconda della loro origine e natura: oltre il cosidetto rantolo tracheale del periodo agonico già discusso da Ippocrate, sono da prendere in considerazione i rantoli che si producono alla base della lingua, al palato, nella faringe e laringe da un lato, albero bronchiale e parenchima polmonare dall'altro.

Il merito della scoperta — il fugace accenno che fa Piorry (1837) sui rantoli orali non merita soverchia importanza — spetta al Galvagni che rilevò nel 1875 la presenza e il significato del rumore e che con i lavori suoi (1897) e di allievi (Orlandi 1899, Gazzotti 1899, Baccarani 1903, Campani 1904) proseguì nello studio del rilievo semeiologico.

La prima pubblicazione del Galvagni ebbe scarsa eco: molti anni dopo apparve un certo numero di lavori stranieri i quali in maggioranza sembrano avere ignorato l'esistenza dell'opera del Clinico di Modena; tutti però concordano nel riconoscere ai rantoli orali un posto non trascurabile fra i rilievi di semeiologia. Cito fra questi Cybulsky (1902), Remouchamps (1903), Veillard (1905), Takata (1912), Petersen (1912), Hamburger (1920).

Tecnica. — Dopo aver posto il paziente in posizione eretta o supina con il capo e le spalle leggermente rialzate da un cuscino, lo si invita a compiere alcune manovre aventi per scopo di evitare od attenuare la produzione di rumori di origine extrapolmonare, e cioè uno-due colpi di tosse con consecutiva espettorazione per svuotare, per quanto possibile, i grossi dotti aerei e deglutizione della saliva.

La bocca deve essere mantenuta semiaperta evitando una posizione di apertura forzata; la lingua immobile. Non tutti i pazienti riescono a mantenere la

lingua ferma durante l'esame, specie se continuato a lungo: a questo si rimedia, in parte, facendo tener la lingua protrusa fuori dell'arcata dentaria. La respirazione deve essere tranquilla, lenta e profonda: se il malato non sa respirare per la bocca si eserciti una leggera pressione sulle pinne nasali; questo artifizio è principalmente necessario con i bambini.

Si può procedere alla ascoltazione direttamente o valendosi di adatti stetoscopi orali.

Per l'ascoltazione diretta è sufficiente avvicinarsi con l'orecchio alla bocca del P. libera o ricoperta da una garza, tenendosi leggermente di lato per evitare la corrente d'aria calda e le goccioline che possono eventualmente venire proiettate con i colpi di tosse. La distanza alla quale si deve mantenere l'orecchio è variabile: in alcuni ammalati i rantoli orali sono debolissimi e non si ascoltano che in ambienti ove il silenzio sia completo ed avvicinando l'orecchio a pochi centimetri dalla bocca, in altri invece si odono fino a qualche metro di distanza (in un caso di Takata 4 m.), ma in media la posizione opportuna si trova a 5-10 cm. dall'apertura buccale.

Per l'ascoltazione orale mediata sono stati immaginati vari stetoscopi (Takata e Campani).

Il migliore è quello di Campani, al quale si può sostituire, con buoni risultati, un semplice fonendoscopio, preferibilmente di grande diametro che si tiene o si fa tenere dinanzi all'apertura orale.

* * *

I rumori che si ascoltano alla bocca e che sono stati compresi nella denominazione «rantoli orali», come è già stato accennato, procedono da diversa origine. Per maggior chiarezza mi sembra opportuno stabilire una nomenclatura che sia di base alla loro descrizione, e che s'informa al concetto di luogo di produzione; così per essa i rantoli si distingueranno in linguali, palatini, laringei, tracheali, bronchiali e parenchimali.

R. linguali. — Si presentano come rumori bollari di media grossezza, costituiti da pochi elementi, incostanti, senza alcun sincronismo con gli atti respiratori. La deglutizione e la immobilità della lingua, li fanno scomparire. Essi sono dovuti ai movimenti della radice della lingua su la saliva e non hanno importanza clinica.

R. palatini. — Hanno caratteri e significato identici ai precedenti dai quali praticamente non si differenziano.

R. laringei. — Col nome di crepitio laringeo Remouchamps descrive il «rantolo orale» di Galvagni. L'A. francese ha creduto di dargli questo nome perchè a suo avviso il massimo d'intensità si percepisce nella laringe; la sua origine però è nelle parti più profonde dell'albero respiratorio, come anche Egli ritiene, e pertanto tale denominazione è da rigettarsi. R. laringei che cioè traggono origine dalla laringe non ne sono ancora stati dimostrati (Takata e Baginski).

R. tracheali. — Fino da Ippocrate con questo nome si indica il rumore che si osserva frequentemente nel periodo agonico e che s'impone alla diagnosi

differenziale per il sincronismo con gli atti respiratori, il carattere umido, l'intensità. Questo rumore, a giudizio di Takata, in contrasto con quanto fino ad ora viene comunemente ammesso non sarebbe di origine tracheale, sibbene più bassa, dei grossi bronchi.

R. oro-bronchiali. — Rumori che abbiano i caratteri acustici di veri rantoli sono relativamente rari, ma talvolta sono percepibili e particolarmente nelle bronchiti degli enfisematosi, dei rantoli a grosse bolle, simili in tutto a quelli toracici: loro peculiare caratteristica è la grossezza. Ma il più spesso, all'ascoltazione orale, nel decorso delle bronchiti acute e croniche si apprezzano delle modificazioni di timbro del rumore che normalmente è prodotto dall'aria in- ed espirata; esso assume carattere sibilante o fischiante, è continuo e non costituito da numerosi elementi ravvicinati (come il rantolo crepitante). A questi rumori si possono forse collegare le «sibilances émises» di Veillard che per questo A. sarebbero caratteristiche della tubercolosi polmonare iniziale. Genairon che ne ha fatto ricerca non ne ha però confermata l'esistenza; le mie osservazioni conducono alla medesima conclusione.

La respirazione fischiante quale si ode negli accessi di asma bronchiale ha ormai caratteristiche ben definite ed è inutile dilungarsi nella descrizione.

R. oro-parenchimali (r. orale di Galvagni). — Nella sua manifestazione tipica si rivelano come un crepitio, costituito da elementi fini, secchi, staccati, di tono elevato, in relazione evidente con gli atti respiratorî e che sembra originarsi vicinissimo all'apertura orale. Sono stati paragonati al rumore prodotto da una punta di penna che gratti lentamente della carta, o dai capelli mossi fra pollice e indice in vicinanza dell'orecchio, ecc. ecc. Questi paragoni sono più o meno giusti nel senso che si osservano effettivamente dei rantoli orali che rispondono alle caratteristiche dei termini di confronto suggeriti: un tipo unico di r. p. non esiste perchè i caratteri acustici del rumore variano con la natura e il grado delle lesioni che ne determinano la comparsa.

I rantoli orali parenchimali dimostrano un evidente sincronismo con gli atti respiratori pur avendo in questi una svariata situazione; nelle forme iniziali si ascoltano per lo più alla fine della inspirazione, dipoi compaiono anche alla fine della espirazione e col progredire del processo acquistano un'estensione uditiva maggiore. In generale quando i rantoli sono presenti nella espirazione lo sono anche nella inspirazione mentre non si ha la reciproca. Il rumore non è in tutte le forme un segno permanente; specie quando corrisponde a lesioni iniziali rivela una tendenza assai spiccata alla transitorietà e non di rado presenta alternative di presenza ed assenza per giorni e settimane; quando invece esistono lesioni cavitarie avanzate il rumore è persistente. In alcune condizioni morbose si assiste alla comparsa o intensificazione del fenomeno in maniera acuta: così nell'edema polmonare e nelle emottisi, probabilmente allora concorrendo alla genesi presenza di liquido stravasato negli alveoli e bronchioli circostanti.

Indicando questi rantoli col nome di *parenchimali* ho inteso dare espressione ad un concetto patogenetico: si può giungere alla dimostrazione dell'ori-

gine parenchimale del rumore attraverso le seguenti osservazioni derivate principalmente dal paragone fra i dati offerti dall'ascoltazione toracica e dall'orale.

Il confronto si può effettuare ascoltando successivamente sul torace ed all'apertura orale, o, nei casi nei quali i rantoli orali sono eccezionalmente rumorosi e quindi udibili a distanza, praticando l'ascoltazione toracica e contemporaneamente l'orale. Ma l'opportunità di udire mentre si tiene l'orecchio sul petto del P. anche i rumori che escono dalla bocca non si dà di frequente, sì che mi è sembrato di qualche utilità fare uso del seguente artifizio. Muniti di un comune fonendoscopio si pratichi l'ascoltazione sul torace tenendo il capo disposto in guisa che un orecchio sia libero il più possibile vicino alla apertura orale: saremo pertanto nelle migliori condizioni per confrontare i rumori in esame.

Resulta allora evidente il sincronismo dei rumori, l'eguaglianza nel numero e nel modo di raggrupparsi delle bollicine che li costituiscono.

Galvagni, praticando l'ascoltazione direttamente con l'orecchio aveva rilevato che i rantoli orali diversificavano alquanto da quelli toracici per essere «le bollicine del rantolo orale più numerose, più fini, a timbro più secco, più nettamente staccate l'una dall'altra nonchè dotate di tonalità più alta». Debbo, innanzi tutto fare una riserva su questa diversità di numero esistente fra le bollicine costituenti il r. o. ed il toracico: tranne Galvagni nessun A. ha rilevato questa discordanza e nei casi giunti sotto la mia osservazione ho sempre notato la perfetta identità dei due rilievi, identità che a mio avviso si estende a tutte le altre caratteristiche dei rantoli orali. Galvagni richiama l'attenzione sulla maggior finezza, secchezza e tonalità più alta ed in effetto per chi pratichi la ascoltazione toracica e orale diretta queste differenze — per la secchezza e tonalità in ispecie — appaiono chiare. La ragione della diversa sensazione acustica sta nel fatto che i rantoli orali ci giungono rinforzati e modificati da una cassa di risonanza costituita da laringe, faringe e cavità orale: quando all'ascoltazione diretta dei rumori sul petto si sostituisca un'adatta cassa di risonanza — e questo si ottiene facendo uso di un fonendoscopio — tali diversità scompaiono o si attenuano quasi del tutto. Con il metodo fonendoscopico i caratteri acustici dei rantoli orali parenchimali si rivelano tutti comuni ai r. che si ascoltano al torace: ne deriva quindi la dimostrazione dell'origine polmonare del r. o. parenchimale.

Data questa concordanza di reperti al torace ed alla bocca vien fatto domandare se ogni rumore che si produce al torace venga trasmesso alla bocca, e viceversa se ogni rantolo orale trovi il suo corrispondente acustico al torace.

Per la prima parte del quesito tutti sono concordi nell'affermare che questo abbinamento non esiste: il r. o. parenchimale è un fenomeno frequente ma non costante anche quando al torace si ascoltano rantoli crepitanti e cavitari abbondanti.

Quanto alla presenza di rantoli orali parenchimali senza contemporaneo reperto di rumori al torace il Clinico di Modena rilevò qualche volta il fenomeno ed alcuni AA. anche recentemente (Baccarani) confermano la sua asserzione.

È ora opportuno cercare di stabilire quale sia il meccanismo di trasmissione all'apertura buccale dei rantoli.

Per quelli di origine a livello della retrobocca, della trachea, dei bronchi, la trasmissione per via aerea s'impone con evidenza e non ha bisogno di maggiori illustrazioni. Diverso è invece il criterio interpretativo in rapporto ai rumori originatisi nelle diramazioni ultime dell'albero respiratorio.

Il Clinico di Modena paragonando l'albero respiratorio ad un sistema di tubi cavi, chiusi ad una estremità, riteneva che il rumore originato dal fondo dei tubi aerei potesse tradursi per via aerea alla bocca e che ne uscisse rinforzato per la consonanza di cui le cavità oro-faringo-laringea, offrivano il mezzo di produzione. Con questa ipotesi egli spiegava la contradizione presentata dalla presenza di rantoli orali, con contemporanea assenza di rumori all'ascoltazione diretta del torace. Poichè, Egli diceva, il rumore polmonare può non essere avvertito sul torace per una probabile sede centrale, con interposizione fra il punto affetto e la parete costale di uno strato cattivo conduttore del suono (grosso strato aereato, essudati, ecc.) ovvero perchè troppo debole per essere udito come tale, mentre la risonanza orale ed il resultante rinforzo ne permetterebbero la percezione a livello della rima buccale. E che questo rinforzo sia possibile e necessario, aggiungeva, lo riprova il fatto che non di rado rantoli che si ascoltano contemporaneamente al torace ed alla bocca non si odono invece sulla trachea, cioè proprio nella linea di trasmissione, prima che detto rinforzo si sia verificato. Dal più al meno tutti gli AA. si sono arresi a questa ipotesi e solo Genairon, pur senza voler risolvere la questione, segnala la frequente concomitanza di lesioni specifiche con rantoli orali e si domanda se questa sede non sia indispensabile alla propagazione dei rumori all'orifizio orale, che si verificherebbe non già per trasmissione aerea, ma a traverso i tessuti fino alla cassa di risonanza faringo-laringea.

Ritengo che questa ipotesi costituisca il fondamento ad una interpretazione corrispondente alla verità e che sia da invocare non frequentemente quella del Galvagni.

Infatti dall'esame della casistica degli AA. e di numerose osservazioni personali emerge questa constatazione importante e cioè che nella grandissima maggioranza dei casi nei quali si hanno rantoli orali parenchimali si rileva una lesione polmonare degli apici e che al contrario non si hanno che rari esempi di lesioni del parenchima dei lobi inferiori che abbiano dato un'eco a livello dell'apertura orale.

Se effettivamente fosse in gioco nel meccanismo di trasmissione dei rantoli la via aerea, non si capisce per qual ragione i rumori originati nei lobi inferiori — e quelli dei bronchi in ispecie — non debbano giungere alla bocca, poichè, evidentemente, la distanza dalla base alla bocca è per questa via uguale o quasi a quella che intercorre fra l'apice e la bocca stessa, e la via è anzi più diretta, mentre la seconda presenta a livello dell'ilo un cambiamento di direzione che non è certo per favorire la trasmissione delle onde sonore.

Altro dunque deve essere il meccanismo di trasmissione, diverso dalla corrente dell'aria in- ed espirata, e che non è sufficiente a spiegare la semplice vicinanza dell'apice polmonare alla trachea come aveva supposto Genairon. Anche qui i dati clinici indirizzano alla soluzione. Quando si esamini la ca

sistica si constata la completa concordanza degli AA. nella specificità o quasi del reperto per la tubercolosi polmonare; orbene, mi domando, per qual ragione non devono che eccezionalmente essere avvertiti i rantoli crepitanti di una polmonite o di una broncopolmonite dell'apice che presentano oltre alla uguaglianza della sede, molte analogie di fenomeni acustici? Mi sembra che dal dilemma tubercolosi dell'apice e presenza del rumore boccale si possa derivare la seguente ipotesi: Il processo tubercolare determina oltre alle lesioni del parenchima polmonare, anche fenomeni anatomo-patologici a carico dei foglietti pleurici e dei tessuti in vicinanza immediata di questi (aderenze, ispessimenti, infiltrazioni, fatti congestizi, atrofia delle masse muscolari) che tendono a stabilire un'intimità maggiore nei rapporti fra apice e trachea ed a rendere sempre migliori le condizioni di trasmissibilità del suono in detti tessuti. È così che per i rapporti anatomici di vicinanza fra la faccia interna dell'apice e la trachea, e per le alterazioni anatomiche dei tessuti interposti, si realizza la condizione necessaria alla propagazione dei rumori di origine parenchimale alla cassa di risonanza faringo-laringea e da queste alla bocca.

Con questa ipotesi si spiega perchè i rumori che prendono origine nei lobi polmonari inferiori non siano percepibili alla bocca, perchè i rantoli orali manchino comunemente nelle malattie dei polmoni a sede apicale ma non tubercolari, e perchè viceversa essi debbano considerarsi quasi esclusivi della tubercolosi polmonare.

Ho detto quasi esclusivi e non patognomonici perchè qualche volta mi è accaduto di udirli in broncopolmoniti dei lobi superiori, nell'edema polmonare acuto e perchè sono ricordate rare contingenze nelle quali rantoli orali parenchimali furono uditi in assenza — almeno clinicamente tale — di lesioni tubercolari.

In tal caso si trattava per lo più di lesioni apicali che con la tubercolosi presentavano una qualche analogia. Cito fra gli altri, come caratteristico il malato di Genairon nel quale il sintoma era in relazione con una caverna dell'apice del polmone sinistro da gangrena.

***

Mi resta ora da esporre quale importanza diagnostica e prognostica abbiano i rantoli orali.

Essa è nulla per i linguali e palatini, minima per i tracheali e bronchiali per i quali ultimi l'ascoltazione del torace fornisce di gran lunga dati più precisi per sede e per estensione.

I rantoli parenchimali invece sono quasi esclusivamente proprii della tubercolosi polmonare apicale e solo di rado indizio di altre condizioni morbose (edema polmonare, polmoniti apicali, gangrena degli apici).

Stabilita così la quasi specificità del sintoma per la tubercolosi dobbiamo ancora rispondere a due quesiti: e cioè se esso sia presente in tutti i tubercolosi ed in caso contrario a quale stadio del processo anatomico corrisponda.

Come fu accennato i rantoli non sono per lo più trasmessi all'apertura orale che nel caso di lesioni apicali ma a questa limitazione fondamentale

altre se ne aggiungono in dipendenza del grado di evoluzione, che deve essere assai progredita, data la entità e la estensione delle modificazioni dei tessuti frapposti fra polmone e trachea che sono necessarie alla propagazione del sintoma alla cavità orale. E mentre — a detta dei primi osservatori (Galvagni, Remouchamps) — i rantoli orali sono da considerarsi un sintoma iniziale, da Genairon lò sono come indizio del periodo di rammollimento, da Cibulski come esclusivo del periodo cavitario.

Tenendo conto delle osservazioni degli Autori e della casistica personale sono giunto alla constatazione che i rantoli orali compaiono solo per forme notevolmente progredite, nello stadio di rammollimento almeno e persistono negli stadi successivi, ed anzi si rendono più evidenti fino a quando nell'ascoltazione toracica si rilevino fatti umidi.

Si tratta in ultima analisi, di un buon sintoma di conferma e che talvolta può mettere sulla traccia di lesioni poco appariscenti all'esame del torace.

Esso è anche suscettibile di essere utilizzato per la diagnosi differenziale in casi di concomitanza di rumori bronchiali banali (bronchiti degli enfisematosi p. es.), come pure in confronto dei fini sfregamenti delle pleuriti periapicali.

Inoltre recentemente Borelli ha messo in evidenza che durante il trattamento della tubercolosi polmonare con il pneumotorace può succedere che si noti il comparire e lo scomparire dei r. o. a seconda se il pneumotorace sia completo e in pressione positiva o no, o comunque se il polmone sia o meno in assoluta inattività respiratoria. In questa evenienza al reperto orale non corrisponde un analogo rilievo ascoltatorio al torace, per la interposizione fra polmone e parete toracica dello strato gasoso, il che conferisce particolare importanza pratica al fenomeno.

II. — **Intercisioni oro-nasali respiratorie.**

Sotto questo nome sono da comprendere una serie di manifestazioni oronasali che si esplicano con respirazione intercisa. Esse sono state descritte indipendentemente le une dalle altre o tutte insieme riunite, mentre posseggono delle caratteristiche che permettono la seguente razionale ripartizione:

1) — Intercisioni oro-nasali aritmiche del respiro.

2) — Intercisioni oro-nasali cardioritmiche del respiro.

A) a genesi respiratoria;

B) a genesi circolatoria { da polso toracico negativo. / da polso toracico positivo.

1) — Intercisioni aritmiche del respiro rilevabili con l'ascoltazione orale.

Appartiene a questo gruppo un'osservazione di Notari di « respirazione intercisa da neurosi respiratoria con vibrazioni oscillatorie del diaframma », e che si riferisce ad un individuo che presentava un'intercisione respiratoria con soffio orale da intermittenti risucchi inspiratori e buffi d'aria espiratorii, scomparente negli atti respiratori profondi e nel sonno, senza sincronismo alcuno con l'attività cardiaca, ma in dipendenza di spasmi clonici del diaframma

e dei muscoli faringei e della glottide, fatto questo sicuramente documentato da minuti rilievi fisici, radiologici e da ricerche grafiche.

Lo studio della casistica clinica dimostrerà che le intercisioni orali pertinenti a questo gruppo non sono di eccezionale rilievo.

2) — Intercisioni e rinforzi cardioritmici del respiro rilevabili con l'ascoltazione orale.

Sotto questa denominazione ho compreso una serie di reperti forniti dall'ascoltazione orale che hanno per caratteristiche la presenza di accentuazioni od intercisioni del respiro sincrone con il ritmo cardiaco, la comune dipendenza da alterazioni degli apparati circolatorio o respiratorio o di entrambi, e sono in necessaria relazione con una genesi cardio-polmonare.

Descriveremo successivamente:

a) le intercisioni orali cardioritmiche del respiro a genesi *prevalentemente respiratoria;*

b) le intercisioni orali cardioritmiche del respiro a genesi *prevalentemente circolatoria;*

facendo notare che è necessario parlare di prevalenza e non di esclusività di origine respiratoria o circolatoria, esistendo numerose forme nelle quali i due apparati sono lesi contemporaneamente, se pure in grado diverso.

Ed è bene fin d'ora ricordare che dall'esame della letteratura risulta una notevole scarsità di osservazioni e che il maggior numero di esse sono così sfornite di ogni sussidio grafico ed anche non raramente di un esame clinico minuto, che la loro classificazione nell'uno e nell'altro tipo viene ad essere di non facile attuazione.

A) *Intercisioni orali cardioritmiche del respiro a genesi prevalentemente respiratoria.*

Appartengono a questa prima serie i casi esposti da Galvagni (1896-97-904), da Monari (1896), da Tognetti (1900), da Binetti (1901-905), da Cavazzani e Guidi (1901).

Da Galvagni venne osservato che durante la inspirazione e con molta maggior evidenza nella espirazione, il rumore dolce ed uniforme che in condizioni fisiologiche si ascolta alla bocca appare suddiviso in piccoli soffi separati da brevissime pause nelle quali il rumore respiratorio scompare od è attenuato.

Nelle pause respiratorie ed in specie nella inspiratoria forzata, il rumore può essere presente od anche in quelle emergere esclusivamente.

Come varia ne è la posizione nel ciclo respiratorio così svariate ne sono le caratteristiche: dolce talora e ruvido spesso, assume, specie verso la fine, una risoluzione musicale a pigolio; debole nella maggior parte dei casi, talvolta è intenso sì da udirsi a distanza e si accompagna ad emissione di aria dalle narici. Si ripete un numero di volte variabile ed è incostante anche nello stesso soggetto, sì che non ne è rara la scomparsa e la riapparizione a distanza di giorni o di mesi.

Il carattere comune ed essenziale è dato dal sincronismo con l'attività cardiaca e che in tutti i casi di questa serie coincide con la sistole ventricolare.

Quale ne sia il momento patogenetico lo suggerisce l'esame della casistica, dal quale emerge un dato importante, e sul quale tutti o quasi tutti gli AA. concordano, la esistenza cioè di pleuriti pregresse.

Il Galvagni emise l'ipotesi che il fenomeno fosse legato ad aderenze pleuriche nelle quali fossero implicati anche il cuore o i grossi vasi e che attraverso ad un meccanismo di compressioni ritmiche su gli alveoli polmonari, si avesse la produzione di uno spostamento dell'aria in essi contenuta e quindi del rumore.

Monari accenna alla possibilità di anomalie di posizione dell'aorta che ritmicamente comprimendo un qualche grosso bronco ne diminuisse il lume interrompendo la corrente aerea.

Binetti, che aveva osservato un malato con reliquati di pleurite, nel quale nelle pause respiratorie era evidente un soffio orale cardiosistolico di tale entità da rivelarsi anche con un buffo d'aria dalle narici, rumoroso, e visibile nella stagione fredda come un getto di vapore, cercò di interpretare il fenomeno dandogli lo stesso significato dei movimenti cardiopneumatici di Landois.

Ma la ipotesi di Landois è stata dimostrata erronea e Siciliano (ai lavori del quale rimandiamo per maggiori dettagli) ha esaurientemente confutata la proposta di Binetti.

Di quanto fino ad oggi è stato scritto su questo argomento mi sembra pertanto possa concludersi che le intercisioni orali cardioritmiche del respiro a genesi prevalentemente respiratoria trovano per lo più la loro ragione patogenetica in condizioni anatomiche (aderenze pleuriche, tubercolosi polmonare) che stabiliscono dei legami fra cuore e grossi vasi da un lato ed albero respiratorio dall'altro sì che possono essere esercitate trazioni o compressioni ritmiche nel parenchima alveolare o nei bronchi, sufficientemente ampie da indurre uno spostamento dell'aria in essi contenuta trasmissibile e rilevabile all'esterno a livello dell'apertura orale.

Perchè il rumore che si ascolta alla bocca non sia sempre in pari tempo udibile al torace, non è ancora dimostrato con evidenza di fatti, ma nondimeno è probabile si effettui quanto ritiene il Galvagni, e cioè che il rumore abbia sede endotoracica — in questo caso particolare — in un punto lontano dalla parete e che si formi in vicinanza della trachea sì da poter esser trasmesso al cavo orale e quivi rinforzato dalla consonanza (1).

---

(1) Quando il lavoro era già in tipografia è comparso in questo stesso periodico (Sez. Prat., fasc. 12) un pregevole studio di Lurà su l'argomento.

In esso l'A. esamina i r. oro-parenchimali venendo a conclusioni che, nell'insieme, collimano con le nostre, e riporta quattro osservazioni personali di rumori orali cardiosistolici, che si riferiscono a tubercolosi con aderenze pleuro-pericardiche: quelle ci sembrano da interpretare come intercisioni respiratorie orali cardioritmiche a genesi respiratoria, il cui meccanismo di produzione è qui suesposto.

B) *Intercisioni orali cardioritmiche del respiro a genesi prevalentemente circolatoria.*

A questa categoria appartengono le numerose osservazioni di Friedreich (1867), Drummond (1886), Bozzolo (1887), Cheesmann (1888), Silva (1892), Schrötter (1899), Fischer (1903), Siciliano (1905), v. Hoesslin (1912), Gerini (1912), Frugoni (1914). Esse si riferiscono (Cheesmann e Fischer esclusi) a malati per vizi valvolari od ectasie dell'aorta che presentavano all'ascoltazione orale delle intercisioni respiratorie dipendenti da variazioni del polso toracico, sia sistoliche nel senso di una accentuazione del fenomeno fisiologico — polso toracico negativo — sia diastoliche come inversione di questo — polso toracico positivo.

Non tutti i casi esposti dagli AA. su riferiti sono suscettibili di essere inquadrati in questa classificazione: la mancanza di indagini semiologiche minute, di documentazione grafica con tracciati cardio-pneumatici, di esami radiologici, di reperti d'autopsie che fanno difetto nella grande maggioranza di essi impediscono una sicura assegnazione nell'una o l'altra delle categorie. La descrizione pertanto del quadro nosografico viene fondata su alcune delle osservazioni che offrono sicuri requisiti di completezza di studio.

Il primo tipo: *intercisioni orali cardioritmiche del respiro a genesi circolatoria, manifestantisi come amplificazione del polso toracico negativo,* è stato principalmente illustrato da Frugoni. Egli si riferisce ad un malato affetto da insufficienza delle valvole aortiche, con enorme ipertrofia del ventricolo sinistro, con aumento notevole del calibro delle arterie, con pressione arteriosa minima bassa, nel quale all'ascoltazione oro-nasale si apprezzava un soffio orale cardiodiastolico espiratorio, per essere la espirazione cardiosistolicamente intercisa. Il soffio si rivelava oltre che come fenomeno acustico anche come fenomeno tattile di getto d'aria e, nella stagione fredda, visivo, di buffo di vapore; inoltre una fiammella avvicinata alla bocca od alle narici oscillava durante il periodo espiratorio con ritmo coincidente con il cardiaco e precisamente veniva respinta durante la cardiodiastole ed attratta nella sistole. La esistenza di un breve soffio tracheale cardiosistolico in fase in- ed espiratoria e la documentazione grafica ottenuta con tracciati cardiopneumatici (per le modalità tecniche vedi op. cit.) di rapide oscillazioni derivanti da bruschi risucchi cardiosistolici nella colonna aerea, presenti in tutto il ciclo respiratorio, dimostrarono il fenomeno esser dovuto a brusche, ritmiche, cardiosistoliche depressioni della pressione endotoracica, da esaltazione cioè del fenomeno fisiologico del polso toracico negativo.

La spiegazione di questa anomala entità fu data dal predetto A. mettendo in evidenza che esistevano contemporaneamente alcuni fattori patologici concorrenti tutti ad un medesimo effetto di produzione di abbandono rapido e cospicuo di sangue arterioso dalla cavità toracica, e cioè un aumento della determinante il fenomeno fisiologico: questi momenti causali che il P. presentava erano enorme ipertrofia e dilatazione del ventricolo sinistro con validità di sistole, cospicua e generale amplificazione di tutto l'alveo arterioso, valore bassissimo della pressione vasale minima.

Questa interpretazione patogenetica — che ritiene dipendente il fenomeno orale in parola da l'azione aspiratrice delle variazioni negative della pressione toracica — fu già da Gerini invocata per un caso analogo che brevemente riporta e trova un'ulteriore conferma nella osservazione personale che qui riassumo.

M. Giuseppe, di anni 23, macellaio, senza precedenti ereditari, bevitore, non luetico, si ammalò a 20 anni di reumatismo articolare acuto e da circa 6 mesi soffre di affanno in seguito a fatica. Si presenta come un individuo di robusta costituzione che offre reperti degni di nota solo a carico dell'apparato circolatorio al quale ultimo pertanto si limita la esposizione, sommaria. Il polso di frequenza media 82-86 è ritmico, celere, le arterie sensibilmente pulsanti al collo e tutte le periferiche di ampio volume, con pareti elastiche. La pressione è di Mx. 120 e Mn. 63. Al collo oltre la danza arteriosa accennata non emerge alcun altro fatto ed in particolare dà resultato negativo l'ascoltazione tracheale e la ricerca dei comuni segni tracheali di aneurisma all'aorta. Nella regione precordiale nel V spazio, 2 cm. all'infuori della emiclaveare si rileva un forte sollevamento a cupola della punta, mentre alla base si palpa un forte fremito a direzione ascendente che si percepisce fino al giugulo. La misurazione dei diametri cardiaci (metodo Orsi-Grocco) stabilisce una lunghezza del D. O. di cm. 14 resultando l'estremo superiore al bordo superiore della III cartilagine costale e l'inferiore al bordo superiore della VI costa 3 cm. all'infuori della emiclaveare, del D. T. di cm. 11 resultandone l'estremo destro, a livello della IV costa, al terzo destro dello sterno ed il sinistro 2 cm. all'infuori della emiclaveare. Il T. O. su la III cartilagine costale sinistra misura 2 cm. Il contorno dell'area di ottusità cardiaca corrisponde agli estremi anzidetti. Il manubrio dello sterno appare leggermente ipofonetico nella sua metà inferiore. Con l'ascoltazione si rileva che alla punta il I tono è sostituito e seguito da un rumore di soffio, intenso, non molto aspro che occupa tutta la piccola pausa smorzandosi immediatamente prima del II tono che è poco distinto. Esso si ascolta con massimo d'intensità alquanto al disopra e all'infuori della punta e si diffonde attenuandosi progressivamente verso l'ascella e verso lo sterno. Risalendo dal focolaio anatomico della mitrale poco al disopra il rumore si fa indistinto mentre compare un rumore diastolico, a raspa, intenso, che ha il suo massimo sul focolaio d'ascoltazione dell'aorta e si diffonde bene in basso ed in alto su lo sterno e leggermente su le carotidi. Negativa è l'ascoltazione delle femorali.

L'esame radiologico confermò l'ingrandimento della metà sinistra del cuore e particolarmente del ventricolo ed escluse alterazioni morfologiche dell'aorta.

I rilievi anamnestici e semeiologici fin qui esposti sono ampiamente sufficenti a motivare la diagnosi d'insufficenza delle valvole aortica e mitralica esito probabile di endocardite reumatica, e non offrono peculiarità degne di illustrazione; questa invece è meritata da un rilievo di pertinenza ascoltatoria orale.

Tenendo l'orecchio od un fonendoscopio dinanzi all'apertura buccale nella espirazione, lentamente eseguita, si percepiva un leggero rumore lieve, soffiante, dolce, sincrono con la diastole cardiaca che si accentuava facendo affaticare il malato e mancava nel rimanente del ciclo respiratorio. L'ascoltazione su la trachea dava resultato negativo. Avvicinando alla bocca semiaperta od alle narici la fiammella di una candela quella veniva ritmicamente respinta in tempo cardiodiastolico. Le ricerche grafiche instituite mediante tracciati della respirazione nasale e contemporanei dell'urto della punta o del polso carotideo e della respirazione diaframmatica documentarono la esistenza di piccoli risucchi inspiratori, sincroni con la cardiosistole, presenti in tutta la rivoluzione cardiaca, più evidenti nella inspirazione ma pur ben visibili nelle fasi espiratoria e di riposo.

Il caso è in tutto paragonabile a quello tipico di Frugoni con il quale ha a comune — ma in grado minore — tutti i momenti causali dell'amplificazione

del polso toracico negativo e quindi del soffio orale diastolico, coesistendo nel nostro P. l'insufficenza aortica con ipertrofia del ventricolo sinistro, la validità della sistole, l'amplificazione dell'alveo arterioso, il dislivello maggiore dell'abituale fra pressione arteriosa massima e minima.

La minore estrinsecazione di questi fattori determinanti la aspirazione cardiosistolica, unita a l'azione antagonistica della insufficenza mitralica contemporanea, spiega per quale ragione il soffio orale diastolico fosse poco intenso e perchè facesse difetto all'ascoltazione tracheale ogni rumore aspirativo, sistolico, mentre d'altra parte la mancanza in questa sede di rumore diastolico espirativo non deve maravigliare quando si pensi a l'azione rinforzatrice della risonanza a livello del cavo oro-laringeo.

La presenza in un malato di espirazione cardiosistolicamente intercisa a origine circolatoria, se pure trova il più comune determinismo in una abnorme entità del polso toracico positivo non lo richiede però necessariamente, potendo raramente intervenire altri fattori quali cause del rumore orale.

Così, ad esempio, Von Hoesslin ha descritto il caso di un aneurismatico nel quale una fortissima compressione del tubo tracheo-bronchiale dava luogo ad inspirazione stertorosa ed espirazione cardiosistolicamente intercisa in maniera totale, con soffio orale cardio-diastolico. Il fenomeno era dovuto non già ad un'azione aspirativa sistolica bensì alla intercettazione ritmica del passaggio dell'aria a traverso le grandi vie aeree indotta dall'inturgidimento della sacca aneurismatica nel periodo cardiosistolico.

Il secondo tipo: *intercisioni orali cardiodiastoliche del respiro a genesi circolatoria per presenza di polso toracico positivo,* ha raccolto una maggior messe di osservazioni le quali tutte, tranne poche eccezioni, si riferiscono a malati affetti da aneurisma dell'aorta toracica.

Nel 1867 Friedreich, allora apparentemente sano, descrisse un rumore che prendeva origine da lui stesso e che percepiva nel silenzio notturno: « ... un rumore lievemente fischiante, durante ogni espirazione e che sembra avere la sua origine a livello del corpo dello sterno ed è sincrono con la sistole cardiaca. Ad ogni espirazione si sentono 3-4 di tali soffi che scompaiono se io trattengo il respiro ». È importante fare conoscere che l'O. morì per aneurisma aortico. Le descrizioni degli AA. che seguirono (Drummond, Bozzolo, Silva, Schrötter, Gerini, Siciliano) concordano nella parte sostanziale con questo breve accenno del Clinico Tedesco: da esse è possibile trarre una deduzione pratica e cioè che la esistenza di un polso toracico positivo, che oralmente si traduce come un soffio cardiosistolico (espiratorio per emissione di aria) e che non abbia genesi respiratoria, è generalmente indizio di aneurisma aortico.

Quale possa essere la genesi di questo soffio orale espone il Siciliano che ritiene non possa darsi che una interpretazione e cioè che esso sia prodotto dalla compressione ritmica della trachea e dei grossi bronchi per opera del tumore aneurismatico. Con tale meccanismo si può spiegare sia la ritmica propulsione d'aria fuori del cavo toracico sia la intercisione del respiro meglio di quel che non possa farsi — dice il Siciliano — ammettendo una compressione esercitata sul parenchima stesso del polmone.

Nella letteratura su l'argomento sono inoltre riportati altri casi di soffi orali pure sistolici ed a genesi ritenuta circolatoria e con un meccanismo di produzione ritenuta indipendente da ectasie dell'aorta toracica.

Così Fischer descrive frequente in malati neuropatici un soffio orale cardio-sistolico in- od espiratorio, persistente talora nelle pause respiratorie e la cui produzione sarebbe favorita da tutte quelle cause che tendono a limitare lo spazio endotoracico (deformità ossee, aumento di volume del cuore, posizione elevata del diaframma, essudati, ecc.) e capaci di spostare il cuore in alto temporaneamente o durevolmente e con esso l'arco aortico. Per l'innalzamento dell'arco, che per Fischer costituirebbe il fatto decisivo, la carotide interna si farebbe flessuosa e rilasciata e darebbe origine ad un rumore stenotico a livello del suo ingresso nel canale carotideo trasmissibile alla bocca. Le osservazioni di Fischer dalle quali egli non ha potuto trarre alcuna conclusione pratica non hanno ancora trovato conferma. Nei numerosi ammalati che furono per me oggetto di studio non ho mai rilevato così di frequente dei soffi orali (Fischer 27 su 200) anche nelle contingenze patologiche che il Fischer invoca come concause alla produzione del rumore, ed in quanto all'ipotesi emessa dal medesimo di un rumore stenotico originantesi a livello del foro carotideo esterno, la ritengo ancora da dimostrare, anche in via di probabilità, tanto più che appare inspiegabile come mai un tale rumore non si trasmetta alle ossa craniche viciniori mentre si diffonderebbe esclusivamente verso la bocca cioè in basso a ritrosa della corrente sanguigna.

Cheesmann pure parla di intercisioni respiratorie in individui neuropatici e Drummond, che ha fra i primi studiato questo reperto in aneurismatici, lo avrebbe osservato anche in individui sani.

Le loro osservazioni, come quelle di Fischer attendono ulteriore conferma.

III. — La percussione del torace ascoltata alla bocca.

Cardarelli nel 1870 propose di valersi del suono plessico evocato sul torace e su la trachea ed ascoltato alla bocca per la diagnosi di varie affezioni. Egli partì dal fatto che percuotendo su la parete toracica o sul tubo laringo-tracheale si mette in vibrazione l'aria contenuta in due sistemi, uno di calibro minimo costituito dagli alveoli e dalle ultime diramazioni bronchiali, l'altro di calibro maggiore resultante dell'albero bronchiale e della trachea; la duplice risonanza che dai due sistemi deriva e che può esser detta «parenchimale» e «tubaria o cava» rispettivamente, ha un comportamento diverso in riguardo alla trasmissibilità all'apertura orale.

Il suono parenchimale non è trasmissibile alla bocca perchè l'urto di percussione su la parete toracica non ha la capacità d'indurre negli alveoli e bronchioli delle vibrazioni sufficenti al suo determinismo. Invece il suono tubarico ha una maggiore facilità di trasmissione a distanza in obbedienza alla legge fisica per la quale se si percuote il fondo chiuso di un tubo si ha trasmissione e rinforzo del suono alla estremità aperta.

In condizioni normali, per l'interposizione fra le più ampie diramazioni dell'albero bronchiale e la parete toracica di uno strato di parenchima polmo-

nare che funziona da smorzatore dell'urto di percussione, non si hanno alla bocca risonanze di tipo tubario, ove si faccia eccezione per la percussione praticata in alcune zone in corrispondenza delle quali appunto lo strato parenchimale interposto è fisiologicamente scarso.

Quelle regioni sono la fossa sopraclaveare quando se ne percuota la parte più interna col dito volto verso la trachea e, in taluni individui e con scarsa evidenza, le regioni scapolo-vertebrali e del manubrio dello sterno.

Quando si escludano alcuni speciali fattori che provocano condizioni di minore massa parenchimale interposta fra parete toracica e sistema bronchiale come si verifica nei bambini, nei vecchi (per atrofia del parenchima), in deformazioni scheletriche della gabbia toracica, esistono secondo Cardarelli tre condizioni patologiche che favoriscono la trasmissione alla bocca della risonanza tubaria. Esse sono:

1° Riduzione del parenchima polmonare o del volume d'aria contenuta negli alveoli, specie quando queste due condizioni si uniscano (atelettasia, compressione da spinta in alto del diaframma per aumento di compressione addominale, ipertrofia cardiaca, essudati pleurici, addensamenti polmonari da polmoniti, tubercolosi, cirrosi, ecc.).

2° Caverne in vicinanza della parete toracica (distruzione del parenchima polmonare interposto, produzione di cavità e dilatazioni bronchiali).

3° Tumori in senso lato fra parete toracica e grosso tubo aereo.

Quanto è stato fino ad ora esposto vale principalmente per la trasmissibilità orale della percussione toracica; per quanto riguarda la percussione laringo-tracheale il Cardarelli ne illustra a lungo la tecnica e la importanza pratica per la diagnosi di alterazioni di detta regione: questo capitolo — di pertinenza dello specialista più che del medico pratico — esorbita dal nostro argomento e viene pertanto tralasciato, anche per la considerazione che nessuna ricerca ulteriore è venuta a convalidarne il valore.

Venendo ora alla conclusione dell'opera del Cardarelli, vediamo che le due condizioni morbose che favoriscono la raccolta di un suono tubario a livello dell'apertura orale conducono il predetto A. essenzialmente alle seguenti indicazioni diagnostiche:

1° Addensamenti del parenchima polmonare (specie atelettasie) purchè di considerevole estensione e situati in vicinanza di un grosso bronco.

2° Addensamenti degli apici polmonari di natura tubercolare, anche limitati (in questo caso lo stabilirsi di leggeri fatti aderenziali, consecutivi a reazioni infiammatorie periapicali, porterebbero ad una maggiore intimità di rapporti fra faccia interna dell'apice e trachea e quindi ad una più facile trasmissione dei rumori per i tessuti al cavo tracheale).

3° Differenziazione fra il suono plessico derivante da reale indurimento del parenchima polmonare da quello che si evoca su essudati pleurici, ingrandimenti dell'area cardiaca, ecc.

4° Esistenza di caverne comunicanti con le grandi vie aeree e in discreta vicinanza con la parete toracica.

5° Tumori del mediastino anteriore che da una parte si avvicinano alla parete toracica e dall'altra ai grossi dotti aerei, e particolarmente gli aneurismi.

Si deve però riconoscere che le affermazioni del Clinico di Napoli non hanno trovato nell'ambiente medico un'accoglienza molto favorevole e al di fuori di Pansini e di Prodi, non in tutto concordi con il predetto A., la letteratura è muta su l'argomento.

È solo da notare un lavoro dello Stradiotti, il quale ha riferito di un malato di adenopatia mediastinica con fatti di compressione tracheale, nel quale la percussione vertebrale dava in talune vertebre suono timpanico che si faceva più alto e metallico con l'apertura della bocca, al cui limitare l'orecchio percepiva il fenomeno con maggior evidenza.

Frugoni nel 1916 pubblicò un suo lavoro nel quale insieme a Tognini, aveva ripreso ed allargato le ricerche già inaugurate dal Cardarelli, fissandone minutamente le modalità tecniche, instaurando l'applicazione del metodo alla percussione sistematica della colonna vertebrale, ed illustrando completamente il capitolo della percussione oralmente ascoltata dello sterno e delle vertebre nelle affezioni del mediastino superiore che è praticamente il più importante in tema di percussione oralmente ascoltata.

Per eseguire la ricerca il malato viene tenuto ritto o seduto, con il capo leggermente esteso quando si eseguisce la percussione su lo sterno, flesso quando si percuote su le vertebre.

Si percuote per prima cosa leggermente su la trachea per avere l'intonazione del timbro tracheale vero e proprio e dipoi s'invita alternativamente il P. a chiudere ed aprire la bocca confrontando se esistono differenze di suono. La mancanza di queste sta ad indicare che il malato nell'aprire la bocca chiude anzichè aprire la glottide, annullando così la possibilità del sintoma.

Alcune lunghe e lente respirazioni, l'invito al malato ad atteggiare la glottide come per la pronunzia di uno stesso suono sono artifizi che facilmente correggono questo involontario impedimento.

L'osservatore si colloca a destra del P. avvicinando l'orecchio immediatamente al davanti della bocca ed eseguisce anteriormente una percussione di media intensità tenendo tutta la mano sinistra e il dito percosso fortemente appoggiati al torace; posteriormente una percussione più forte, sulla linea mediale, esattamente su le apofisi spinose e non su gli spazi interspinosi e tenendo il dito che fa da plessimetro perpendicolarmente al rachide. Si può anche tenere il polpastrello del dito medio lungo la serie delle apofisi spinose, mentre indice e medio scorrono nelle doccie laterali, al duplice scopo di limitare la convibrazione delle coste e di dare alla mano una base di appoggio, affinchè il dito di mezzo si mantenga esattamente in linea. Tutte le manovre indicate possono essere eseguite valendosi di un fonendoscopio Campani o anche facilitate ne l'esecuzione da un assistente che pratichi la percussione mentre l'osservatore ascolta alla bocca.

Con questa tecnica, la cui esecuzione necessita pratica e finezza di esame, in condizioni normali si hanno i seguenti resultati.

Anteriormente al collo si evoca suono tracheale con percussione anche leggera esercitata su la trachea e nelle sue immediate vicinanze, compresa la parte interna delle fosse sopraclaveari, purchè il dito che fa da plessimetro sia rivolto verso la linea mediale.

Anteriormente al torace si evoca suono tracheale su una piccola zona semilunare che comprende (e non in tutti i casi) la forchetta dello sterno ed una piccolissima striscia sottostante e raramente l'estremità sternale delle clavicole.

Posteriormente la percussione delle vertebre, e precisamente delle apofisi spinose produce dalla fossetta della nuca fino alla VI cervicale suono cavo, meno metallico del tracheale, che non si modifica con l'apertura e chiusura della glottide per essere in dipendenza di risonanza di regioni cave ad essa soprastanti (cavo naso-oro-faringeo). Danno invece suono tracheale le apofisi spinose della VII c. e talora della I d. La II e III e successive vertebre dorsali non offrono in condizioni fisiologiche risonanze tracheorali.

E pertanto quando si delimitino con la percussione oralmente ascoltata zone capaci di dare una risonanza tracheale, di dimensioni o sede diversa da le sue elencate, eliminate che siano quelle poche condizioni fisiologiche o patologiche di minor importanza, già prima accennate (bambini, atrofie parenchimali dei vecchi, deformità della gabbia toracica, ecc.), capaci di simulare il fenomeno, si sarà autorizzati a diagnosticare l'esistenza di condizioni morbose per le quali il tubo tracheobronchiale assume con la gabbia toracica dei rapporti più stretti per interposizione fra loro di una massa solida che facilita la trasmissione delle vibrazioni plessiche alle cavità aeree.

A traverso lo studio di una larga casistica Frugoni ha segnalato la presenza del sintoma spesse volte positivo in casi particolarmente di adenopatie tracheobronchiali, linfomi mediastinici superiori, e forme neoplastiche della più varia natura.

Contrariamente all'affermazione del Cardarelli che ne indicava il valore nella diagnosi di aneurismi dell'aorta toracica, i tumori aneurismatici non dettero mai luogo a rilievi orali « forse perchè l'aorta animata da forza viva autonoma vibrante e pulsante, intercetta anzichè passivamente trasmettere le vibrazioni percussorie » (Frugoni).

Lo studio che dall'epoca della pubblicazione del lavoro di Frugoni e Tognini è stato da me continuato su l'argomento ha confermato tutte le loro asserzioni ed infine, con il controllo di numerose autopsie, ho potuto constatare come anche piccole tumefazioni adeniche retrosternali siano rivelabili con questo metodo che ha effettivamente una finezza di rilievo di gran lunga superiore alla comune percussione.

CONCLUSIONI.

1. — L'ascoltazione orale permette di raccogliere una serie di rumori, i caratteri e significato dei quali, secondo il luogo ed il meccanismo di produzione, permettono la seguente classificazione:

I. - Rantoli orali . . . { Linguali / Palatini / Laringei / Tracheali / Bronchiali / Parenchimali }

II. - Intercisioni respiratorie oro-nasali:
a) aritmiche
b) cardioritmiche { a genesi respiratoria
a genesi circolatoria { da polso toracico negativo
da polso toracico positivo.

III. - Reperti da percussione del torace oralmente ascoltata.

2. — Fra i rantoli orali hanno importanza pratica solo i parenchimali, che sono molto significativi, perchè non patognomonici della tubercolosi polmonare allo stadio di rammollimento. La loro presenza si accompagna quasi costantemente a reperti toracici corrispondenti, ma talora può contribuire alla diagnosi di lesioni profonde o tacite o poco appariscenti all'esame toracico. Essi sono inoltre di notevole utilità alla diagnosi differenziale con i fini sfregamenti pleurici periapicali, in casi di concomitanza di rumori bronchiali banali, nelle emottisi e nel pneumotorace per valutarne il grado di compressione e l'evoluzione delle lesioni polmonari.

3. — Le intercisioni oro-nasali aritmiche del respiro non hanno importanza pratica.

4. — Le intercisioni oro-nasali cardioritmiche del respiro a genesi respiratoria depongono in favore della esistenza di aderenze pleuro-pericardiche e di processi di tubercolosi polmonare.

5. — Le intercisioni oro-nasali cardioritmiche del respiro a genesi circolatoria, quando devonsi ad accentuazione del polso toracico negativo sono il più spesso in relazione con l'insufficienza delle valvole aortiche, mentre se sono in rapporto con polso toracico positivo sono generalmente espressione di aneurisma dell'aorta.

6. — La percussione del torace ascoltata alla bocca permette di diagnosticare l'esistenza di condizioni morbose per le quali il tubo tracheo-bronchiale assume con la gabbia toracica dei rapporti più stretti, per interposizione fra loro di masse solide rappresentate il più spesso da adenopatie tracheo-bronchiali e forme di tumori in senso lato del mediastino superiore.

Al prof. C. Frugoni che consigliò e diresse questo studio i miei più vivi ringraziamenti.

BIBLIOGRAFIA.

BACCARANI. Münch. med. Woch., 1903, n. 5. — Medicina Italiana, 1920, n. 9.
BINETTI. Gaz. Osped. e Clin., 1901, n. 96. — Ibid., 1905, n. 13.
BORELLI. Giornale Medico Pratico, 1920, n. 10. — Policlinico, Sez. prat., 1920, n. 30.
BOZZOLO. Atti del XII Congresso Assoc. med. ital., 1887.
CAMPANI. Riv. crit. clin. med., 1904, n. 49-50. — Riforma medica, 1917, n. 21.
CARDARELLI. Movimento medico-chirurgico, 1878.
CAVAZZANI e GUIDI. Riv. crit. clin. med., 1901, n. 51.
CHEESMANN. New York Her., 3 marzo 1888.
CYBULSKY. Münch. med. Woch., 1902, n. 44.
EICHHORST. *Manuale di metodi d'esame fisico, ecc.* Trad. italiana. Vallardi, 1886, Parte I, pag. 383.
FISCHER. Münch. med. Woch., 1903, n. 19-20.
FRIEDREICH. Herzkrankheiten, 2 Aufl. 1867, pag. 94.
FRUGONI. Riv. Crit. Clin. med., 1914.
FRUGONI e TOGNINI. Policlinico, Sez. med., 1916.

GALVAGNI. Bull. Scienze med., 1875, Serie V, vol. XX, pag. 401. — Mediz. Jahrbucher, 1875, N. 3. — Gaz. Osped. e Clin., 1897, N. 145. — Clinica med. ital., 1904, n. 6.
GAZZOTTI. Gaz. Osped. e Clin., 1899, n. 1.
GENAIRON. Thèse de méd. Lyon, 1905.
HAMBURGER. Wien. Klin. Woch., 1920, n. 11.
HENSEN. Deut. Archiv. f. Klin. Mediz., 1902, pag. 24.
MONARI. Archiv. ital. Clin. med., 1896, n. 3.
NOTARI. Gaz. Osped. e Clin., 1917, n. 54.
ORLANDI. Nuova Riv. Clinico-Terapeutica, 1899, n. 7.
PANSINI. Gaz. internaz. Med. e Chir., 1903, n. 6.
PETTERUTI. Primo Congresso della Soc. ital. medicina interna. Roma, ottobre 1888. — Editore, Vallardi, Milano, pag. 324.
PIORRY. Traité de diagnostic et de séméiologie. 2e éd., Bruxelles, 1837, p. 141.
PRODI. Riforma medica, 1904, n. 18.
REMOUCHMPS. Semaine médicale, 1903, n. 48.
SCHRÖTTER. Erkrank. der Gefässe in Nothnagels Handb., 1899, p. 220.
SICILIANO. Clinica medica, 1903, n. 9. — Rivista Crit. Clin. med., 1905, n. 18-19.
SILVA. Rendiconto Soc. med. Pavia. Seduta 19 dic. 1892.
STRADIOTTI. Policlinico, Sez. med., 1911, n. 7.
TAKATA. Berlin. klin. Woch., 1912, n. 2.
TOGNETTI. Clin. med. ital., 1900, p. 629.
VEILLARD. Revue méd. Suisse-romande, 20 maggio 1904.

II.

ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI GENOVA.
Direttore: Prof. A. TRAMBUSTI

Sulla genesi delle piastrine

per il dott. UGO EREDE.

Il problema sulla genesi e sulla natura delle piastrine è ritornato d'attualità specie per merito di alcune pubblicazioni sull'argomento comparse di recente su «Haematologica». Era tempo invero che anche su questa delicata questione si stabilissero non soltanto delle ricerche di controllo, per lo più ridotte alla funzione di conferme alla teoria predominante, ma anche si esercitasse una vera indagine critica, estesa altresì alle teorie precedenti che spesso furono superate dalle indagini più recenti, senza essere state in modo definitivo respinte o distrutte.

Dalla scoperta di Bizzozero ad oggi per quante teorie siano sorte sulla origine delle Piastrine una sola fra tante è andata sempre più affermandosi; la teoria di Wright di cui è preposizione fondamentale che «le piastrine si originano dai Megacariociti».

Ma io credo che non ultima ragione del quasi incontrastato successo di questa dottrina sia sopratutto lo scarso lavoro di critica che intorno ad essa si è esercitato, tanto sulle esperienze e conclusioni di Wright quanto nell'effettuare le ricerche di controllo. Tale è l'impressione che si ricava dalla lettura di molte pubblicazioni sull'argomento, e ciò sia per una certa sugge-

stione esercitata dalla nuova teoria e sia per la evidenza di alcuni dei fenomeni su cui la dottrina si fonda.

Fra le eccezioni, non rare sopra tutto in Italia, debbo ricordare la monografia del Sacerdotti su « Le piastrine del sangue ed il siero antipiastrinico » in cui l'autore, dando un bell'esempio di lealtà scientifica unito ad un finissimo senso di autocritica, conclude le proprie ricerche, frutto di anni di studio e di esperienza, con le seguenti parole: « purtroppo la vera natura delle piastrine è ancora avvolta nel mistero; questo è il risultato obbiettivo e sereno anche delle mie ultime ricerche ».

Ora se pure alla teoria Wrightiana, su cui oggi quasi esclusivamente vertono le discussioni, ci si deve continuamente riferire, non vi è dubbio che il problema sulla genesi e sulla natura delle piastrine dovrebbe essere riportato alle origini. Tale necessità si rende evidente se si pensa che dalla definizione di Bizzozero: « le piastrine sono elementi normali del sangue circolante ed hanno caratteri morfologici e chimici costanti che permettono distinguerle nettamente dai prodotti di alterazione di altri elementi » ad oggi, nonostante siano passati 40 anni circa di ricerche ed esperimenti, poco cammino si è fatto. Soltanto si è andato valorizzando un altro termine che dovrebbe essere antitetico a quello di piastrina, quello di pseudo-piastrina.

Ed ora veramente l'intima essenza di tutte le discussioni, anche se non è detto, verte su questi due termini: piastrine e corpi di piastrino simili o pseudo-piastrine.

D'altra parte l'aver dovuto riconoscere l'esistenza di corpi a caratteri morfologici simili, per non dire identici, a quelli delle piastrine ha posto in un notevole imbarazzo non pochi ematologi i quali in definitiva per distinguere le piastrine dalle pseudo-piastrine hanno dovuto riportarsi alla loro genesi. E perciò i sostenitori della teoria Wrightiana definiscono per piastrine soltanto quegli elementi che trarrebbero origine dai megacariociti.

Premesse queste considerazioni mi sia concesso passare in breve rivista cronologica le teorie che sulla genesi e sulla natura delle piastrine si sono espresse dalla scoperta di Bizzozero ad oggi.

Lasciamo quanto suppose l'Hayem con la sua teoria ematoblastica delle piastrine, che fu distrutta dalle ricerche di Bizzozero, e riportiamoci alla questione capitale se le piastrine siano cellule indipendenti e capaci di vita propria e di riproduzione. Copia di argomenti in favore di tale opinione portarono Rosin, Kopsch, Deetjen, Achard, Aynaud, Morawitz, ecc. e contro si pronunciarono Weidenreich, Grawitz, Grünemberg ed altri. Ferrata che nelle « Emopatie » riassume tutte le teorie pro e contro e indica anche quali argomenti soprattutto valgano a far giudicare della natura cellulare indipendente delle piastrine, lascia per proprio conto impregiudicata la questione.

Sull'origine delle piastrine ritennero che avesse origine multipla (dai leucociti, eritrociti, endoteli vasali, ecc.) Grawitz, Patella, Castronuovo, Spirito e Martelli. Sostennero la derivazione dai soli leucociti Müller, Schultze, Engel, Lilienfeld, ecc.

Dagli eritrociti Arnold, Bremer, Pappenheim, Weidenreich, Maximow, Petrone, Vassale, Foti e, un tempo, Ferrata.

La dottrina megacariocitica di Wright ebbe presto una schiera di seguaci e fra i più autorevoli: Foà, Cesaris Demel, Ferrata, Aschoff, Ogata, Naegeli, Le Sourd e Pagniez e Schridde.

Fra le recentissime pubblicazioni del genere ritengo utile riassumere le opinioni prevalenti anche perchè la differenza notevole di vedute mi dà il mezzo di impostare meglio nei suoi termini la dibattuta questione. Il Pianese avendo potuto constatare che nessun parallelismo esiste fra il numero di piastrine e il numero e struttura di megacariociti, e che piastrine si formano in certe condizioni entro il sangue isolato in un vaso fra due legature, conclude che le piastrine si formano in date condizioni entro il sangue e non al sangue arrivino prodotte dai megacariociti.

Circa il meccanismo col quale avvenga tale formazione egli emette l'ipotesi che « le piastrine non esistono preformate entro il sangue normalmente circolante in vasi sanguiferi integri, così come non esiste preformata la fibrina, ma vi si formino in speciali condizioni come in speciali condizioni si forma la fibrina e con un meccanismo che a quello per la formazione della fibrina si rassomiglia ». Dato che l'ipotesi a cui Pianese è giunto evidentemente rispecchia non soltanto una negazione alla teoria di Wright, e tale era in vero la sua intenzione, ma anche la necessità di spostare e rivedere tutte le nostre cognizioni sulle piastrine, credo non inutile riferire brevemente sulle sue esperienze.

Il Pianese asserisce che avendo isolati dei vasi venosi tra due allacciature ed avendoli trattati con causticazioni, congelazioni ed introduzione di setole nel lume vasale, avrebbe potuto notare aumento nel numero delle piastrine, rispetto al contenuto di un vaso compreso fra due allacciature su cui non si fosse esercitato alcun trattamento o traumatismo. Esperienze analoghe a quelle tentate dal Pianese, per quanto con scopi assai differenti, erano state fatte fin dal 1886 da Schimmelbusch, in seguito dallo Schwalbe e da Sacerdotti.

Schwalbe avendo osservato che in vasi causticati a corrente interrotta si formavano trombi di abbondantissime piastrine, ne traeva la conclusione che le piastrine dovessero farsi a spese degli eritrociti. Sacerdotti già nel 1901 aveva condotto tali ricerche e constatato che in vasi causticati con corrente interrotta si producevano corpi derivati da disgregazione di eritrociti ma dàlle piastrine ben differenziabili mediante reazioni chimiche. Nel 1908 ripetè gli esperimenti e su dieci casi una sola volta trovò in un vaso causticato tra due allacciature un trombo di vere piastrine. Negli altri casi trovato il sangue totalmente coagulato non si riscontrarono piastrine, in quantità superiore alla norma. Il Sacerdotti, di fronte ai casi di Schwalbe e al suo, ritiene che circa il numero notevole di piastrine riscontrate si debba pensare che esse vi siano state apportate. E la prova l'avrebbe raggiunta in quanto che nel suo caso potè constatare che al disotto della legatura cefalica entrava nella vena una più piccola vena collaterale non vista precedentemente e che per questa vena

poteva continuare dalla porzione di vaso compresa tra i due lacci un certo afflusso di sangue recante nuove piastrine.

In conclusione egli crede che quando in porzioni di vasi a corrente interrotta si trovino notevoli accumuli di vere piastrine piuttosto che interpretarli come dovuti a produzioni ex novo di questi elementi, si tratti o di piastrine accumulatesi prima che le legature siano poste, per innavertiti traumatismi recati al vaso nell'atto operativo (piccoli trombi), o alla presenza di piccoli vasi affluenti che possono sfuggire all'osservazione.

Anch'io ho ripetuto le stesse esperienze e ne ho condotte altre variando le modalità di esperimento. Isolando un ampio tratto venoso ascellare e femorale, ho prodotto: nel primo caso una causticazione con nitrato d'argento, nel secondo ho introdotto nel vaso qualche goccia di soluzione cidroclorurica, nel terzo della tossina difterica, nel quarto ho congelato con cloruro di etile, due volte ho ripetuto la seconda e la quarta esperienza.

In tutti i casi ho eseguito un contemporaneo controllo sul lato opposto. L'esame del contenuto dei vasi in cui si erano esercitati dei trattamenti modificatori ha rivelato una caratteristica comune a tutti i casi; ossia il sangue contenuto si trasforma quasi completamente in un coagulo. Nel contenuto vi è qualche ammasso di piastrine ma non in proporzione maggiore che nel contenuto, quasi normale, dei vasi su cui non si era esercitato alcun trattamento. I miei risultati furono, come si vede, assai differenti da quelli del Pianese e più vicini a quelli del Sacerdotti.

Il Marchesini, che già in precedenti lavori aveva dimostrato di ritenere le piastrine in origine ematica, ritorna sull'argomento portando nuove conferme alla già espressa opinione. Egli con opportuni accorgimenti riesce a distinguere nel sangue circolante 3 tipi di emazie, e cioè: forme labili, forme semilabili, forme stabili, e ciò a seconda della loro più o meno forte resistenza.

Seguendo poi le trasformazioni a cui vanno soggette tali emazie è riuscito a constatare: 1° che le piastrine si originano essenzialmente per la rapida distruzione delle emazie labili o dei nuclei di queste negli animali con emazie nucleate; 2° che è visibile nelle emazie semilabili la formazione di sostanza granulo-filamentosa come indizio di incipiente loro alterazione per perdita della sostanza liquida del protoplasma; 3° che la varietà di resistenza delle cellule rosse del sangue spiegherebbe perchè non tutte diano luogo alla formazione di piastrine ma solo essenzialmente le labili.

Il Martelli riprendendo il suo concetto sulla poligenesi delle piastrine, già affermato fin dal 1915, esprime l'opinione che accanto alla genesi megacariocitica delle piastrine, così come fu descritta da Wright e di poi ammessa e confermata da numerosi altri autori, la formazione di piastrine si debba ammettere anche dai corpuscoli bianchi (mieloblasti, monociti, linfociti, forme di passaggio e leucociti neutrofili a nucleo polimorfo), dalle cellule endoteliali sia fisse (seni della milza, polpa splenica), sia circolanti (mononucleari del Patella), e dai globuli rossi. Il Martelli ritiene che le piastrine originate da elementi così variamente differenziati siano del tutto analoghe a quelle di origine megacariocitica. D'altra parte egli fa osservare che « ampliando ancora

un poco le vedute di alcuni tra i più valenti unicisti megacariocitogeni, che pure hanno ammesso la formazione di piastrine da altri elementi, dal mielogonio (Klein), dalle cellule endoteliali (Cesaris Demel), dal monocita (Ferrata e Negreisos Rinaldi), ed interpretando i fatti con maggiore critica e larghezza di vedute, non è difficile rimontare all'antica teoria poligenetica delle piastrine (Grawitz, Patella, Castronuovo e Spirito), ammettendo che gli elementi mesenchimali primitivi producono piastrine in diversi stadi del loro sviluppo evolutivo, sia nella fase megacariocitica, sia anche, e talvolta unicamente, in quella leucocitaria, eritrocitica ed endoteliale ».

Intanto lentamente si è andato affermando, quasi all'insaputa di chi lo dimostrava, il concetto che le piastrine rappresentino un processo regressivo di altri elementi. Anche accettando la teoria di Wright, per quanto con questa si voglia attribuire significato di attività alla produzione delle piastrine da parte dei megacariociti, bisogna ammettere che i megacariociti in questa loro produzione rappresentino una fase finale della loro evoluzione e che tale produzione preluda alla morte del megacariocito.

Le stesse critiche che si muovono fra i sostenitori delle varie teorie danno l'impressione del disagio in cui tutti si dibattono. Il Perroncito, con le sue recenti pubblicazioni, muove una vivace critica a numerose esperienze dei Wrightiani ripetendone gli esperimenti ed avendone ben differenti risultati.

Al momento egli non si ritiene autorizzato a trarre una conclusione favorevole o contraria, crede però di poter affermare che l'origine delle piastrine dai megacariociti non possa ritenersi dimostrata. Il Perroncito però ha sentito, o presentito, che gli attuali dibattiti sulla questione delle piastrine stavano per assurgere a ben maggiore significato della semplice questione se le piastrine derivino da questo o da quell'elemento, quando osserva che « l'importanza teorica della dottrina è superfluo il dire che va oltre la questione dell'origine delle piastrine e le ricerche ematologiche, e s'impone di fronte alle concezioni moderne fondamentali dei problemi della vita ».

* * *

Dicevamo al principio della presente nota che secondo Wright (comprendendo per un momento col Wright tutti i sostenitori della sua dottrina) i megacariociti sono normali produttori di piastrine.

Ma sono i megacariociti i soli normali produttori di piastrine?

A ciò si oppongono le recenti ricerche di alcuni osservatori e all'uopo ho condotto una serie di esperienze e di controllo dalle quali risulterebbe che in talune condizioni fisiologiche e patologiche ad uno spiccato aumento di piastrine non corrisponde pari aumento di attività piastrino-genetica dei megacariociti.

In un primo tempo ho sacrificato degli animali di varie specie (cani, gatti, cavie, conigli e topi bianchi) in condizioni fisiologiche, ho esaminato il sangue (prelevato precedentemente all'uccisione), il midollo osseo, strisci di polpa di milza e in qualche caso di fegato. Non ripeterò ora tutto ciò che ho osservato nei vari casi: differenze di comportamento, di aspetto, e di dimensione

potei notare rispetto alle singole specie animali sia a carico delle piastrine sia a carico dei megacariociti.

Di queste mie indagini in parte ho già riferito, in quanto a tecnica ed osservazioni, in un'altra mia nota sulla «Piastrinosi e gravidanza».

Successivamente trattai con vari mezzi altri animali allo scopo di osservare se ad eventuale aumento del numero delle piastrine corrispondesse aumento di attività piastrino-genetica dei megacariociti.

In alcuni gatti iniettai soluzione di pirodina, secondo la tecnica di Cesaris Demel, in altri eseguii iniezioni di olio essenziale di trementina, in una cavia esperimentai un siero mielotossico (alla Sulli), in quattro cavie iniettai della emulsione di stafilococchi (4 miliardi di germi vivi nel sottocutaneo); in cani produssi avvelenamenti lenti da fosforo e da arsenico. Salassi ripetuti eseguii su cavie e gatti e su un cane infine ripetei l'esperienza di Sacerdotti col siero antipiastrinico.

In tutti questi casi fu mia cura osservare oltrechè se vi fosse aumento di piastrine in circolo quali modificazioni si osservassero negli organi ematopoietici. È ovvio lo scopo del trattamento con siero mielotossico e con siero antipiastrinico. In questi pochi casi vidi che nè nel midollo osseo, nè nella milza si osservavano profonde alterazioni. Scomparsa delle piastrine del circolo potei constatare nel cane trattato col siero antipiastrinico. Alla ricomparsa di esse, sacrificando l'animale volli vedere il comportamento dei megacariociti e anche in questo caso nulla di spiccatamente caratteristico mi fu dato constatare: Megacariociti nel numero consueto prevalentemente a protoplasma cosparso di granuli azzurrofili.

Non caratteristiche forme di pseudopodi nè figure a campeggiamento ed altri fenomeni del genere.

Nella cavia trattata con siero mielotossico non ebbi invero modificazioni notevoli neppure in circolo. In tutti gli altri casi (salassi, avvelenamenti, ed infezioni esperimentali) aumento più o meno spiccato di piastrine, maggiore varietà delle dimensioni, maggiore tendenza a formazioni aggruppate. aumento della viscosità, comparsa in circolo di masse plasmatiche a granulazioni finissime azzurrofile. Reperti comuni insomma, e che tutto al più possono valere come conferma alle ricerche di moltissimi altri osservatori. Circa ai megacariociti non posso che convenire con quanto Pianese e Perroncito hanno precedentemente constatato: il mancato riscontro, cioè, fra aumento numerico delle piastrine in circolo e l'attività dei megacariociti negli organi ematopoietici.

Da questi risultati si dovrebbe dedurre che, se le piastrine fossero generate esclusivamente dai megacariociti, i corpi aventi l'aspetto di piastrine e che si trovano aumentati in circolo, senza che a tale aumento corrisponda una maggiore attività piastrinogenetica dei megacariociti stessi, non sono vere piastrine ma corpi piastrinosimili o pseudo-piastrine. Se viceversa dobbiamo interpetrare questi elementi come vere piastrine, allora bisogna logicamente ammettere che le piastrine che noi troviamo aumentate in quelle condizioni possano avere origini diverse. Non va escluso per altro che i megacariociti, che sotto veruno stimolo aumentano in modo accertabile di numero e che non si modifi-

cano notevolmente in casi di manifeste piastrinosi, siano in realtà produttori di formazioni piastrinosimili. L'essere arrivati a questa ammissione, sia pure con le indicate limitazioni, non significa davvero accettare la dottrina di Wright nemmeno parzialmente, ma significa soltanto riconoscere obbiettivamente alcuni fenomeni sui quali più o meno artificialmente la teoria si è fondata. Il meccanismo di formazione di questi corpi piastrinosimili, avendolo osservato nei modi e coi mezzi indicati dal Wright, noi crediamo possa accostarsi molto ad un processo in involuzione a cui vanno soggetti altri elementi, come, ad es., gli osteoclasti.

Leslie B. Arey, nell'*American Journal of Anatomie*, in una nota « sull'origine e sul destino degli osteoclasti », fa delle osservazioni che non mi paiono prive di interesse per l'interpretazione dei fatti che si riscontrano nei megacariociti.

Secondo questo autore la fine del ciclo evolutivo degli osteoclasti avverrebbe per un processo di degenerazione granulosa del loro protoplasma che assume in questi elementi un aspetto quasi del tutto identico a quello che presentano i megacariociti nel periodo della così detta attività piastrinogenetica: il che fa sorgere il dubbio che anche per i megacariociti anzichè di un processo produttivo si tratti di un processo involutivo. E infatti nel corso delle mie esperienze già riportate, nelle quali potei osservare che sotto l'azione di un veleno ematico o di altra causa modificante *alterazioni notevoli si avevano* a carico di tutti gli altri elementi sia nel sangue circolante sia negli organi ematopoietici e nel fegato come eritrociti in degenerazione granulosa, leucociti mono- e poli-nucleati in cariolisi, grandi elementi delle ossa e della milza e del fegato (identificabili questi ultimi fra gli elementi monocitoidi a carattere macrofago del tipo delle cellule linfoidi grandi mononucleari di Ehrlich) con granulazioni azzurrofile, tutti questi elementi presentavano piccoli ammassi di granuli azzurrofili che possedevano tutti i caratteri in cui fin qui si sono identificate le piastrine. Poco importa se il contenuto granulare di questi corpiccioli sia più o meno minuto del contenuto granulare dei megacariociti.

Non esistono mai differenze troppo notevoli in questi residui secondo l'elemento da cui provengono. Tutti indistintamente questi elementi hanno comune il carattere d'essere costituiti dall'unione di alcuni granuli (cromomero) contenuti in una piccola quantità di sostanza plasmatica coibente (Ialomero).

Prima di concludere ritengo di non dover tralasciare un argomento che, sebbene indirettamente, ha pure attinenza con la questione fin qui trattata e che occupa una parte assai importante della nota già citata dal Pianese.

Il Pianese laddove parla della struttura di megacariociti descrive delle formazioni, che egli denomina plasmomeri, che corrisponderebbero alle piastrine nello stadio formativo, secondo la teoria di Wright.

Accanto a questi plasmomeri il Pianese mette dei corpi ad essi molto simili, che definisce per plasmomerosimili e che sarebbero provenienti dallo sfacelo cellulare di elementi mobili morti alla periferia dei megacariociti. In altri casi anzi questi elementi andrebbero a morire nell'interno dei megacariociti ove sono attivamente penetrati ed ove distruggendosi si riducono alla propria

ombra: talvolta conservando la forma dell'elemento da cui provengono, tal'altra proprio fondendosi con la sostanza granulosa del citoplasma della cellula ospite.

In tal modo si ha tutto l'aspetto di un fenomeno fagocitario da parte dei megacariociti a cui il Pianese nega invece ogni proprietà fagocitaria. Ma poco importa se questi elementi muoiono perchè giunti al termine del loro sviluppo o perchè fagocitati. Il fatto è, e Pianese con le sue restrizioni pure non lo smentisce, che da elementi circolanti e da elementi fissi (o per lo meno normalmente poco mobili) si originano in seguito alla loro degenerazione dei corpi che chiamiamoli plasmomeri, o pseudo-piastrine o pseudo-piastrino-simili o plasmomero-simili, hanno tutti gli stessi caratteri fondamentali comuni e coi quali fin qui si sono distinte le piastrine.

***

Era mia intenzione, e non so se io vi sia riuscito, far notare come dalla confusione di termini diversi si potesse far uscire una definizione chiara, se non esatta, di ciò che deve intendersi per piastrina.

Oggigiorno sostenitori delle teorie più svariate convengono che non vi sia un mezzo sicuro per distinguere le piastrine dalle pseudo-piastrine. E dato che anche sulla loro genesi la differenza di vedute porta ad attribuirle ad elementi differenti, mi pare ragionevole il supporre che sia artificiosa la distinzione creata fra piastrine e pseudo-piastrine. È forse piuttosto ammissibile che, tolto un antiscientifico concetto di esclusivismo, le diverse teorie sostenute dai vari autori abbiano più di un punto di contatto; inquantochè da vari elementi per un processo regressivo, possono originarsi corpi simili e in tutto identificabili colle piastrine, e che perciò si possano definire *le piastrine come elementi di regressione o sfacelo cellulare di varia provenienza.*

Genova, 20 ottobre 1919-31 dicembre 1920.

NOTE BIBLIOGRAFICHE.

L. B. AREY. *Sull'origine e sul destino degli osteoclasti.* American Journal of Anatomie, Jan. 1920.

BERETTA. *La moltiplicazione cellulare nel midollo delle ossa, ecc.* Monit. Zool. Ital., anno 13°, n. 8.

BIZZOZERO. Tutti i lavori sul sangue, piastrine ed organi ematopoietici.

CASTRONUOVO e SPIRITO. *Sul valore e sulla genesi delle piastrine.* Giorn. Int. Scienze Mediche, 1908.

CESARIS DEMEL. *Le piastrine.* Archivio Scienz. Med., vol. 42, 1918. (V. tutti i lavori dell'A. sull'argomento).

CONCINO. *Ricerche sulle granulazioni basofile dei globuli rossi.* Genova, Tip. Papini, 1902.

FERRATA. *Le emopatie.* S. E. L., 1918, vol. I, parte generale. (V. lavori di Ferrata sull'argomento ed estesissima bibliografia).

FOÀ. *Sulla produzione delle piastrine del sangue.* Arch. Sc. Med., 1915.

FOTI. *Contributo sperimentale alla genesi delle piastrine, ecc.* Archivio di Fisiologia, fascicolo 3, 1913.

FUSARI. *Contributo allo studio delle piastrine, ecc.* Acc. Med. Torino, 1885.

LE SOURD e PAGNIEZ. *Recherches sur l'origine des plaquettes.* C. R. Soc. Biologie, 1913.

MACCABRUNI. *Sulla fine struttura dei Mg.* Boll. Soc. Med. Chir., Pavia, 1909.

MARCHESINI. *Sulla piastrinosi.* Il Policlinico, Sez. Prat., 1920, fasc. 8.

MARINO. *Recherches sur les plaquettes du sang.* C. R. Soc. Biologie, 1905, Tom. I, pag. 194.
MARTELLI. *Sulla poligenesi delle piastrine.* Folia medica, 1919, n. 28. (V. lavori precedenti).
MONDINO e SALA. *La production des plaquettes dans le sang, ecc.* Arch. Ital. Biol., 1889.
PARODI. *Sugli elementi di tipo linfoide del midollo delle ossa.* Arch. Sc. Med., vol. 31, 1907.
PERRONCITO. *Sulla derivazione delle piastrine dai megacariociti.* Haematologica, vol. I, fascicoli I e III, 1920.
PETRONE. *Per l'autonomia delle piastrine, ecc.* Boll. Acc. Gioenia, 1901. (V. lavori precedenti dell'A.).
PIANESE. *Per una migliore conoscenza dei megacariociti.* (V. estesiss. bibliografia). Haematologica, vol. I, p. 1, 1920.
SACERDOTTI. *Le piastrine dei mammiferi ed il siero antipiastrinico.* (Vedi bibliografia e i lavori precedenti). Arch. Sc. Med., 1908.
SCHWALBE. V. l. cit. dal SACERDOTTI. (Erg. d. allg. Path., ann. 11ª, 1907).
TRAMBUSTI. *Le cellule giganti nel midollo delle ossa, ecc.* (Acc. Med. Ferrara, 1897).
VASSALE. *Sul significato fisiologico delle piastrine del sangue.* (V. lav. preced. dell'A.). R. Acc. Sc. e Lett., Modena, 1901.
VERSON. *Sulla struttura dei megacariociti.* Boll. Soc. Med., Pavia, 1906.
WEIDENREICH. *Zur Morphologie der Blutplattchen.* Verh. der anat. ges., Rostoch XX Wersam., 1906.
WRIGHT. *Sull'origine e sulla natura delle piastrine.* Boston Med. and Surg. Journ., 1906.
— *L'istogenesi delle piastrine.* Journal of Morphologie, vol. 21, 1910.
ZIROLIA. *Il corpuscolo di Poggi, ecc.* Arch. Scienz. Med., vol. 26, 1902.

III.

LISTER INSTITUT OF PREVENTIVE MEDICINE

Sulla patologia della spirochetosi ittero-emorragica

con speciale considerazione alla patogenesi dell'ittero e delle emorragie.

Dr. CARLO BASILE, D. T. M. R. C. PH. S., London
Libero docente nella R. Università di Roma.

INTRODUZIONE.

Lo studio dei sintomi clinici nella spirochetosi ittero-emorragica dimostra che questa infezione offre una sintomatologia differente nei varii casi; la impossibilità di eseguire nell'uomo, in tutti i casi, ricerche anatomo-patologiche c'induce a ritenere che le alterazioni che la Spirochete ittero-emorragica determina nei tessuti e la patogenesi dei sintomi possano essere ben chiarite collo studio dell'infezione sperimentale negli animali recettivi dell'infezione.

La denominazione di Spirochetosi ittero-emorragica (Weill *diseases*) si basa non solo su ragioni storiche, ma sì anche sui sintomi clinici (ittero ed emorragia) che questa Spirochete determina quando esplica tutta la sua azione patogena nell'organismo recettivo.

MATERIALE E METODI. — Il virus di cui mi sono servito in queste mie ricerche è stato gentilmente messo a mia disposizione dal Dr. Ledingham che io sentitamente ringrazio; questo virus era altamente virulento tanto da determinare, dopo cinque o sei giorni, la morte delle cavie inoculate intraperitonealmente. Le cavie erano dissezionate subito dopo la morte; alcune di esse erano uccise con cloroformio, per potere seguire nei giorni successivi, per quanto fosse possibile, le alterazioni determinate dalla spirochete.

Gli organi sono stati fissati in formalina al 10 %, in alcool, in sublimato Schaudinn, in sublimato acetico, in Zenker; parte di ciascun organo era trattata col metodo originale di Levaditi, o colla modificazione Volpino e ancora col metodo Volpino-Bertarelli.

PATOLOGIA.

DECORSO DELL'INFEZIONE NELLE CAVIE. — L'inoculazione in cavie sane era fatta intraperitonealmente col sangue aspirato dal cuore della cavia infetta; l'aspirazione di detto sangue procedeva con tutta l'asepsi ed il sangue era diluito in 5 cmc. di citrato di soda al 2 % precedentemente sterilizzato; in qualche cavia la inoculazione è stata eseguita con emulsione di fegato o di polmone. Non sempre le cavie hanno risposto di pari modo all'inoculazione; la maggior parte sono morte dopo cinque, sei, sette giorni dalla inoculazione indicando la loro recettività e la virulenza del virus; qualche altra cavia è vissuta fino a venti giorni dopo la inoculazione.

SINTOMI DELL'INFEZIONE NELLE CAVIE. — Lo studio clinico della spirochetosi ittero-emorragica nelle cavie è abbastanza completo da parte di precedenti osservatori; il decorso febbrile, le alterazioni della formula sanguigna, l'ittero, le emorragie, unitamente alla presenza di albumina e di pigmenti biliari nell'urina sono i sintomi principali. Non sempre il quadro clinico appare nel suo completo; come è stato osservato l'ittero può mancare nelle cavie sperimentalmente infette; le emorragie non sono mai mancate; io, nelle mie ricerche, indirizzate allo studio di patologia, le ho sempre costantemente osservate, sia nelle forme gravi che nelle forme lievi; è stata questa nelle mie ricerche la caratteristica più costante dell'infezione.

ANATOMIA PATOLOGICA MACROSCOPICA. — Nelle infezioni a decorso grave acuto il reperto anatomo-patologico macroscopico è stato pressocchè costante.

Le glandole linfatiche nelle regioni inguinali e ascellari erano ipertrofiche.

L'ittero si presentava alla pelle nelle regioni prive di peli ed alla sua superficie interna.

Le emorragie costituivano il quadro dominante, caratteristico dell'infezione, in tutti i casi gravi e lievi; le emorragie della pelle, dei muscoli, dei tessuti interni potevano essere molto diffuse; esse erano sempre a chiazze che potevano mostrarsi di differenti dimensioni; talvolta erano petecchiali. Io ho fatto particolare attenzione alle chiazze emorragiche dei polmoni che erano veramente caratteristiche; Inada e Kaneko hanno di già scritto che questi polmoni hanno l'apparenza di « *the wings of the butterfly, genus Vanessa* »; io

ho notato che le emorragie potevano colpire tutto un lobo polmonare (Fig. 1). In sezioni dei polmoni si poteva accertare che le emorragie erano principalmente attorno i bronchi e la pleura. Chiazze emorragiche si riscontravano anche alle membrane sierose, allo stomaco, all'intestino, alle regioni renali e all'epididimo della cavia maschio. Queste macchie emorragiche, guardate macroscopicamente, presentavano limiti netti.

Il fegato macroscopicamente non mi ha presentato nulla di caratteristico; al taglio si è presentato normale nel maggior numero dei casi; in qualche cavia ho notato al taglio delle emorragie puntiformi.

La milza ha mostrato raramente ipertrofia; al taglio era di consistenza normale e non spappolabile.

I reni erano in vario grado di congestione, tanto nella sostanza corticale che nella midollare; anche le capsule surrenali si sono presentate congeste.

Nelle cavie maschio erano notevoli le emorragie al dotto deferente ed all'epididimo; l'emorragia all'epididimo era veramente caratteristica, sembrava che l'epididimo avesse un cappuccio rosso (Martin e Pettit).

Istologia patologica. — Microscopicamente nelle cavie da me esaminate le lesioni più costanti e più caratteristiche erano ai polmoni ed ai reni.

Le emorragie cutanee e sottocutanee, le emorragie alle sierose, le emorragie allo stomaco ed all'intestino potevano mancare o non essere importanti, le alterazioni al fegato ed alla milza potevano esser lievi se non addirittura trascurabili, ma un fatto costante erano le emorragie al polmone ed al rene. Io credo che lo stato emorragico polmonare che può assumere delle notevoli proporzioni sia la causa più frequente della morte nelle cavie infette sperimentalmente.

Polmoni. — Le emorragie polmonari occupavano, nei casi da me osservati, gli alveoli polmonari (Fig. 2); i focolai più piccoli erano costituiti da due, tre o più alveoli polmonari; i focolai emorragici più gravi si notavano attorno i bronchi e potevano comprendere una vasta superficie del polmone; tutti i vasi sanguigni erano congesti e ripieni di corpuscoli rossi.

La struttura anatomica polmonare nei punti ove non era focolaio emorragico si presentava in genere ben conservata; nei preparati di tessuto fissato in formalina o in sublimato e colorato con ematossilina-eosina, col metodo di Von Gieson, col metodo di Hansen, e col metodo di Twort era possibile riconoscere che taluni alveoli erano ingranditi e distesi, in essi la parete alveolare era sottile e poteva contenere dei corpuscoli rossi.

Nei focolai emorragici invece la quantità di sangue era tale che non era possibile distinguere la struttura alveolare; nei focolai però dove si notavano processi di riassorbimento si distingueva pienamente che essa era integra; in una cavia morta dopo 17 giorni dall'inoculazione io ho potuto distinguere i focolai emorragici formatisi in un primo tempo da quelli formatisi successivamente; i primi si trovavano attorno i grossi bronchi ed il loro sangue era in via di disintegrazione e di riassorbimento lasciando ben distinguere le integrità del tessuto polmonare; i focolai emorragici più recenti erano attorno la pleura.

Tanto i bronchioli che gli alveoli anche lontani dai focolai emorragici potevano contenere nel loro interno dei corpuscoli rossi ed un deposito granulare che faceva pensare ad edema; io ho potuto riscontrare anche qualche cellula mononucleata contenente corpuscoli rossi fagocitati e leucociti polimorfonucleari.

L'epitelio dei bronchi e dei bronchioli non mostrava proliferazioni; le cellule delle pareti alveolari presentavano un nucleo ben colorabile ed il loro plasma non si presentava alterato.

In qualche cavia ho notato noduli linfatici bene sviluppati e cellule linfoidi confondersi coi globuli rossi.

In tutte le mie ricerche non ho notato reazione di tessuto connettivo; questo mi è sempre apparso normale. La quantità di emosiderina era in rapporto allo stato di degenerazione dei globuli rossi; non ho notato degenerazione grassa.

Le spirocheti erano molto rare e mancava del tutto il rapporto fra intensità di lesioni e numero di spirocheti.

Fegato. — La presenza dell'ittero nella spirochetosi ittero-emorragica ha richiamato gli studiosi a portare la loro attenzione sul fegato.

I lavori fin oggi pubblicati sono concordi nel riconoscere che in quest'organo le alterazioni sono varie; esse differiscono da soggetto a soggetto e non sono in rapporto allo stato di gravità dell'ittero. Garnier e Reilly hanno notato che un ittero grave può decorrere senza che all'esame istopatologico si notino importanti lesioni alle cellule epatiche mentre in ittero lieve si possono notare gravi alterazioni delle dette cellule. Autori giapponesi, Inada, Ido, Kaneko, Hoki, Matzusaki, segnalarono che nella cavia infetta non si trova nel fegato, malgrado l'itterizia, nè precipitazione marcata della bile nè ingorgo dei canali biliari.

Le mie osservazioni riguardo le alterazioni del fegato nella spirochetosi ittero-emorragica si avvicinano alle osservazioni già note; il fegato non è un organo che presenta costanti lesioni nella spirochetosi ittero-emorragica sperimentale.

Io raggruppo le mie osservazioni in tre serie:

a) Morte delle cavie, per forma acuta ittero-emorragica, in cinque, sei, sette giorni e nelle quali il cervello, il polmone, i reni presentavano profonda congestione. Il fegato non ha rilevato macroscopicamente alcun segno di ingorgo di bile o di congestione; anche microscopicamente la congestione non era notevole, i vasi biliari non si mostravano ingranditi nè era alcun segno di stasi biliare. Il reperto dominante era una reazione linfoide attorno i vasi sanguigni. Le cellule epatiche mostravano piccolissimi vacuoli; frequenti erano le cellule con due nuclei; i focolai di necrosi erano piccolissimi attorniati da cellule linfoidi.

La degenerazione grassa non era evidente; il tessuto connettivo normale.

b) Morte dopo cinque, sei, sette giorni anche per forma grave sperimentale (Fig. 3). Non era possibile notare chiaramente la distinzione dei lobuli; le

cellule mantenevano in parte la disposizione a colonne, ma erano dissociate, esse non si presentavano rigonfiate; il loro plasma presentava piccolissimi vacuoli e una degenerazione granulare; i nuclei si presentavano in genere ben conservati, qualcuno di essi però mostrava segni di degenerazione con cromatina sparsa in granuli.

I capillari sanguigni erano pieni di corpuscoli rossi e in essi si notava anche qualche polimorfonucleare.

La fagocitosi era marcata; i macrofagi potevano raggiungere notevoli dimensioni e contenevano corpuscoli rossi e polimorfonucleari.

L'infiltrazione di cellule linfoidi era evidente intorno ai vasi portali ed arteriosi ma non mai attorno i vasi endolobulari centrali.

Io non ho notato evidente degenerazione grassa; l'emosiderina era presente in rapporto alla quantità dei globuli rossi e talvolta si presentava riunita in piccoli gruppi.

Il tessuto connettivo endolobulare, nei preparati ben colorati col metodo di Hansen, si presentava sotto forma di fibre estremamente sottili.

c) Morte della cavia dopo sedici giorni dalla inoculazione.

Fegato macroscopicamente normale. Microscopicamente la disposizione a colonne delle cellule epatiche non era costante; esse si presentavano rigonfiate, il loro protoplasma era fortemente vacuolato, i nuclei potevano essere fortemente colorati o anche gonfi e mostrare segni di cariolisi; i focolai di necrosi erano estesi ed erano costituiti da residuo di plasma in cui apparivano resti nucleari.

I capillari biliari erano dilatati, i capillari sanguigni congesti.

Il tessuto connettivo endolobulare e perilobulare era ben evidente anche nei focolai necrotici (1).

Coi metodi suddescritti al nitrato d'argento io ho potuto notare in tutte le cavie esaminate spirocheti isolate e disposte extracellulari; rare volte esse mi apparvero intracellulari in cellule in via di degenerazione; era frequente anche riscontrarle a piccoli gruppi.

Reni. — Le alterazioni microscopiche più interessanti erano a carico dei tuboli contorti, dell'ansa ascendente di Henle e dei glomeruli (Fig. 4). Le cellule che rivestivano i tuboli erano nella massima parte degenerate, nei casi gravi erano addirittura necrotiche ed i tuboli erano delimitati dal tessuto connettivo che appariva integro e che guidava a riconoscere la struttura renale. In alcuni tuboli la degenerazione era tale che il lume dei tuboli era ripieno di residui nucleari, di globuli rossi, di leucociti; questi reperti che io ho notato ci danno spiegazione dei cilindri caratteristici che si riscontrano all'esame dell'urina

(1) La descrizione che io ho dato delle alterazioni isto-patologiche da me riscontrate nel fegato e negli altri organi di cavie morte per spirochetosi ittero-emorragica sperimentale è molto vicina alla descrizione che sullo stesso argomento ne fa il M. Nee e che io ho letto nel *The Journal of Pathology and Bacteriology* (vol. XXIII, 1920) dopo qualche mese che io ho consegnato, per mezzo del dott. Ledingham, a questo stesso giornale il mio manoscritto (agosto 1920).

nella spirochetosi ittero-emorragica. Io ho notato anche alcuni tuboli contenenti dell'emoglobina e qualche globulo rosso.

I vasi sanguigni ed i capillari interlobulari si presentavano congesti.

Anche nel rene la fagocitosi era marcata; frequenti erano i macrofagi che avevano fagocitato globuli rossi e polimorfonucleari.

Non ho notato cariocinesi nei tuboli uriniferi.

Le alterazioni suddescritte erano parimenti gravi nei glomeruli; i capillari glomerulari profondamente congesti; le cellule in via di degenerazione con plasma vacuolare o granulare; la loro cromatina nucleare era ridotta in granuli. Anche nell'interno dei glomeruli si notavano macrofagi con globuli rossi e leucociti. Lo spazio endocapsulare si presentava in taluni glomeruli pieno anche esso di globuli rossi e leucociti ma le cellule dell'epitelio della capsula del Bowmann non mi sembrarono alterate.

Era manifesta l'infiltrazione parvicellulare; il tessuto connettivo interstiziale era ben evidente attorno i tuboli ed i glomeruli.

Nei tuboli ed anche nei glomeruli si notava emofucsina ed emosiderina.

Nelle varie cavie esaminate io ho trovato spirocheti molto rare nei reni; esse mi apparvero localizzate principalmente nel lume tubolare.

Milza. — Martin e Pettit hanno di già richiamato l'attenzione sulla funzione della milza nella spirochetosi ittero-emorragica; la milza rappresenta la sede principale della reazione ematofagica e della reazione linfopoietica, Monti ha riconosciuto per primo che all'esame microscopico i follicoli si presentano spesso ingranditi nella milza.

All'esame microscopico di quest'organo io ho notato congestione, ematofagia, focolai necrotici; i macrofagi (Fig. 5) potevano contenere venti o più globuli rossi taluni dei quali erano in via di degenerazione; i focolai necrotici erano costituiti da una sostanza granulare contenente qualche globulo rosso e residui cellulari.

La ricerca delle spirocheti nei preparati trattati coi metodi al nitrato di argento mi dimostrò la rarità delle spirocheti nella milza.

Capsule surrenali. — Nelle mie osservazioni su questi organi io ho notato una congestione diffusa ed una notevole reazione linfopoietica.

Cervello. — Già all'esame macroscopico era nettamente visibile la congestione meningea nelle cavie da me osservate; all'esame microscopico non solo si notava profonda congestione dei vasi sanguigni ma sì anche infiltrazione linfocitaria; ho trovato spirocheti nelle meningi.

Organi genitali. — Nella cavia maschio l'epididimo era sede di una notevole emorraggia visibile macroscopicamente e che dava l'impressione che il testicolo avesse un cappuccio rosso (Martin e Pettit).

All'esame microscopico la struttura tubulare non era alterata; i capillari sanguigni intertubulari erano profondamente congesti; negli spazii intertubulari ho potuto notare una vera raccolta di globuli rossi; il tessuto connettivo non presentava reazione di sorta.

PATOGENESI DEI SINTOMI.

I sintomi più importanti nell'uomo e nelle cavie sperimentalmente infette sono la febbre, l'emorragia, l'ittero, unitamente alla presenza dei pigmenti biliari e di albumina nelle urine; all'esame ematologico si può notare anemia.

La febbre corrispondente al ciclo del parassita; essa può essere più o meno alta e può durare un numero vario di giorni; in media da tre a sette giorni; talvolta essa passa del tutto inosservata anche allo stesso ammalato (Monti).

L'ittero non è sempre presente; Martin e Pettit classificano le spirochetosi determinate dalla spirochete ittero-emorragica in itteriche ed anitteriche, tra queste due forme vi è tutta una serie di forme intermedie.

Le emorragie sono più costanti; talvolta nell'uomo sono lievissime (1), ma possono anche assumere la forma di una diatesi emorragica (Monti); nelle cavie sperimentalmente infette da me esaminate esse costituivano il sintoma più costante e più caratteristico.

Le emorragie e l'ittero sono i dati di patologia sui quali si basa tutta la sintomatologia che si può riscontrare nella spirochetosi ittero-emorragica.

Emorragie. — Le emorragie, talvolta presentano una gravità veramente eccezionale; esse non sembrano determinate dall'azione diretta del parassita; non vi è infatti intimo rapporto fra intensità di emorragia e presenza di spirocheti nei tessuti o negli organi emorragici; di già altri autori hanno notato come il numero dei parassiti, che si possono riscontrare negli organi non è in diretto rapporto colla gravità del quadro morboso offerto dagli animali e con la rapidità del suo decorso (Cesa-Bianchi).

A spiegare questa emorragia noi dobbiamo quindi pensare ad una azione di origine tossica sulle cellule endoteliali dei capillari sanguigni. Dalle ricerche eseguite fino ad oggi non pare che le spirocheti producano delle esotossine; Martin e Pettit ritengono che le emorragie siano causate da endotossine contenute nel corpo del parassita e che si liberano in seguito a distruzione della spirochete per azione fagocitaria delle cellule dell'organismo; è frequente infatti trovare che questi parassiti fagocitati quasi si spezzettano nelle cellule fagociti e si presentano nello stadio finale come granuli inclusi nelle cellule.

La distruzione e la morte della spirochete determinano la liberazione, nel corpo della cellula, di sostanze tossiche, per azioni delle quali le cellule stesse

---

(1) Durante il mio servizio militare, io ho potuto seguire (1917) un soldato degente all'ospedaletto per ittero; egli presentava uno sputo sanguinolento molto simile allo sputo tubercolare. Sospettando una forma tubercolare in un itterico ho ripetuto per più giorni accuratamente la ricerca del bacillo tubercolare senza mai accertarne l'esistenza; in un secondo periodo di tempo io ho potuto notare nei preparati di detto sputo, delle spirocheti del tutto morfologicamente identiche alla spirochete ittero-emorragica. Questa mia osservazione è stata allora riferita nella mia relazione presentata alla Direzione di Sanità del III Corpo d'Armata mobilitato riguardante le ricerche eseguite nel laboratorio da me diretto, sull'ittero spirochetico.

non tardano a subire degenerazione e necrosi; questa condizione che si ripete nei varii tessuti ed organi parassitati della spirochete si ripete anche nelle cellule endoteliali dei capillari sanguigni, causando quindi lo stato emorragico.

Ittero. — L'ittero ha più attentamente destata l'attenzione degli studiosi. Esso non è certamente dovuto ad occlusioni delle grandi vie biliari che si presentano pervie; puo esservi eventualmente una causa meccanica, come è stata segnalata da Dawson e Hume, per congestione della papilla di Water, ma nel massimo numero dei casi nulla si riscontra che indichi stasi biliare. Il Monti pensa ad un'occlusione delle singole minute vie biliari, determinata dai focolai emorragici, tumefazione e necrosi delle cellule epatiche. Stokes, Ryle e Tyler ritengono che l'ittero nella spirochetosi ittero-emorragica è dovuto a una infiammazione dei più fini dotti biliari, la quale probabilmente determina una parziale ostruzione. Beitzke esclude qualsiasi ostruzione meccanica e pensa che l'ittero è dovuto alla degenerazione delle cellule epatiche associata con edema dei linfatici.

Ora io penso che per spiegare l'ittero noi dobbiamo particolare attenzione che esso si presenta in un secondo periodo nella spirochetosi ittero-emorragica; esso segue sempre alle emorragie e nelle cavie sperimentalmente infette si osserva qualche giorno prima che l'animale muoia; bisogna notare ancora che colla comparsa dell'ittero è difficile ritrovare spirocheti nel sangue circolante; evidentemente esse sono state fagocitate e distrutte (1).

È appunto questo processo di fagocitosi, con distruzione delle spirochete e successiva liberazione di sostanze tossiche che contribuisce, secondo la mia opinione, a spiegarci l'ittero.

I globuli rossi, provenienti in notevole quantità dallo stato emorragico notato da tutti gli osservatori, subiscono, sia per fagocitosi da parte dei macrofagi. sia per opera delle stesse sostanze tossiche liberatesi dal corpo della spirochete, un processo di disintegrazione e di distruzione (2). La grande quantità di emoglobina che da essi si origina si trasforma in bilirubina ed io penso che questa trasformazione può avvenire oltre che nel fegato anche negli stessi vasi sanguigni ed in altri organi. Che l'emoglobina si possa trasformare in pigmento biliare oltre che nel fegato, anche nella circolazione periferica è dimostrato dagli esperimenti di Hooper e Whipple, i quali ricercatori accertarono che l'emoglobina può essere rapidamente cambiata in pigmento biliare nella circolazione localizzata alla testa, al collo, al torace, alle cavità pleuriche e peritoneali senza compartecipazione del fegato. Iniettando sangue lac-

(1) K. Inada ha dimostrato con esperimenti fatti al Giappone che la infettività del sangue nella spirochetosi decresce gradualmente fino a sparire del tutto colla comparsa dell'ittero. Garnier e Reilly hanno osservato che dopo tre giorni dalla comparsa dell'ittero non solo le inoculazioni di sangue periferico ma anche le inoculazioni di liquido cefalorachidiano degli spirochetosici dà risultati negativi nelle cavie. Anche Moreschi ha ottenuto risultati che si avvicinano a quelli di K. Inada.

(2) L'anemia che si presenta frequente in un periodo secondario della spirochetosi ittero-emorragica è determinata dalla distruzione dei globuli rossi sia per azione fagocitaria da parte dei macrofagi, sia per azione delle tossine prodotte dalle spirocheti.

cato essi riscontravano rapidamente i pigmenti biliari nell'urina; la soppressione funzionale del fegato essi la ottenevano sia per mezzo della fistola di Eck, sia aggiungendo a questa fistola la legatura parziale o totale dell'arteria epatica, sia aggiungendo ancora l'estirpazione della milza. Questi stessi autori ritengono anche molto probabile che così come l'endotelio anche il mesotelio (cavità sierose) possa trasformare l'emoglobina in pigmento biliare; essi avanzano anche l'ipotesi che questa proprietà possa anche esistere nel protoplasma cellulare in generale (1).

Portando la nostra attenzione sul fegato osserviamo come la frequenza della spirochete e le alterazioni anatomo-patologiche che si riscontrano in esso non sono in rapporto alla gravità dell'ittero.

Il Garnier e Reilly, per primi, hanno osservato la contraddizione fra ittero lieve, con gravi manifestazioni istopatologiche del fegato (2). Questo fatto, rilevato da molti autori, che nella spirochetosi ittero-emorragica, con grave ittero, le cellule epatiche ed i vasi biliari mostrano lievi alterazioni rilevabili microscopicamente, è altamente importante; ed è parimenti importante il fatto che nei casi in cui si determinano profonde alterazioni istopatologiche della cellula epatica, di certo il fegato resta profondamente intaccato nella sua funzione biligenetica di trasformare l'emoglobina in bilirubina.

Nelle attuali condizioni scientifiche, a me pare adunque, che non nelle alterazioni istopatologiche della cellula epatica, rivelabili microscopicamente, si debba trovare la causa dell'ittero; non è da escludersi però che le cellule epatiche, anche apparentemente normali all'esame microscopico, possano essere alterate fisiologicamente in modo tale che esse sieno insufficienti alla eliminazione dei pigmenti biliari originatisi nel sangue dalla distruzione dei globuli rossi: chè se le cellule epatiche fossero abili di trasformare tutta l'emoglobina in pigmenti biliari, il reperto istopatologico dovrebbe additare, nei casi gravi di ittero, non fegato pressochè normale ma eccedenza di bile, vasi biliari ripieni e forse anche dilatati, in ogni modo marcata precipitazione della bile.

Io penso perciò che nella spirochetosi ittero-emorragica, l'emoglobina, originatasi dalla marcata azione fagocitaria da parte dei macrofagi avanti descritta, e dall'azione delle sostanze tossiche prodotte dalle spirocheti, si trasformi in pigmenti biliari senza compartecipazione del fegato e che le cellule epatiche, alterate dall'azione delle spirocheti e delle loro tossine, si mostrino insufficienti alla eliminazione di questi pigmenti biliari.

---

(1) Che l'emoglobina libera in eccesso possa trasformarsi in bilirubina senza intervento della cellula epatica è dimostrato anche dalle ricerche del Brulè, Vidal, Abrami, ecc. (Castaigne, Weill, Guillein, Laroche, Follet, Chevrel, ecc.).

(2) Garnier e Reilly, basandosi sul fatto da essi stessi riconosciuto che la bile *in vitro* ha azione litica sulle spirocheti, hanno ritenuto che la bile danneggia la vitalità delle spirocheti nel fegato e ne ostacola la loro azione patogena sulle cellule epatiche. Essi da questa osservazione *in vitro* desumono che nei casi gravi di ittero si ha poca o nessuna alterazione delle cellule epatiche in quanto si ha eccedenza di bile nei capillari biliari, mentre in quei casi in cui manca questa eccedenza di bile le spirocheti possono esplicare tutta la loro azione patogena sulle cellule epatiche. Ma se questa osservazione può accertare l'azione della bile sulle spirocheti non spiega però la causa dell'ittero.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

FIG. 1. — Polmone. Sezione di lobo polmonare di cavia sperimentalmente infetta. Emorragia generalizzata. Tessuto connettivo normale.
FIG. 2. — Polmone. Focolaio emorragico. Obb. 5. Oc. 4 comp.
FIG. 3. — Fegato. Degenerazione delle cellule. Congestione dei capillari sanguigni. Tessuto connettivo normale. $^1/_{12}$ imm. Oc. 4 comp.
FIG. 4. — Rene. Degenerazione delle cellule nei tuboli e nei glomeruli. Congestione dei capillari sanguigni. Obb. 8. Oc. 4 comp.
FIG. 5. — Milza. Congestione dei capillari sanguigni. Macrofagi. $^1/_{12}$ imm. Oc. 4 comp.

BIBLIOGRAFIA.

J. G. ADAMI et A. C. NICHOLLS. Sistemic Pathology, 1911.
J. BABLET. *Les hématies au cours de la spirochétose ictéro-hémorrhagique expérimentale chez le cobaye.* C. R. Soc. Biol., 9 mars 1918. - *Les leucocytes au cours de la spirochétose ictéro-hémorrhagique expérimentale chez le cobaye.* Ibidem, 23 mars 1918.
BRULÉ M. *Recherches récentes sur les ictères.* — Masson, éditeurs, Paris, 1917.
BRULÉ M. et MOREAU *Sur les causes de la rétention biliaire dans les spirochétose ictéro-hémorrhagiques.* C. R. Soc. Biol., 19 mai 1917.
CESA-BIANCHI D. *La spirochètosi ittero-emorragica.* Pensiero Medico, 19?
COSTA S. et TROISIER I. *Sur la spirochétose ictéro-hémorrhagique.* C. R. Soc. Biol., 1916.
ID., ID. *Virulence des centres nerveux dans la spirochétose ictéro-hémorrhagique expérimentale chez le cobaye.* C. R. Soc. Biol., 1917, n. 4.
DA MATTA A. *Sur la spirochétose hépato-rénale et son traitement.* Bull. Soc. Path. Exotique, mars 1919.
DAWSON and HUME. *Spirochaetosis ictero-haemorragica.* Quart. Journ. Med., 1916-1917, volume X.
FIESINGHER N. et LEROY E. *Spirochétose ictérique à spirochètes ictéro-hémorrhagique.* Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, octobre 1917.
FOLLET et CHEVREL. Gazette des Hôpitaux, 1910.
GARNIER R. et REILLY E. *Influence de la cholalémie sur l'évolution de la spirochétose chez l'homme.* Bull. Soc. Méd. Hôp., Paris, 1917. — *Action de la bile sur la virulence de Spirochaeta ictero-haemorragiae.* C. R. Soc. Biol., 6 janvier 1917. — *Les réactions méningées au cours de la spirochétose ictérigène.* C. R. Soc. Biol., 5 mai 1917. — *Le déterminisme des lesions hépatiques dans la spirochètose ictèrigene chez l'homme.* C. R. Soc. Biol., 28 juillet 1917. — *Les lésions des organes hémolymphatiques dans la spirochétose ictérigène chez l'homme.* Ibidem. — *L'état des canalicules biliaires et la stase biliaire intralobulaire dans la spirochètose ictèrique chez l'homme.* C. R. Soc. Biol., 23 février 1918.
GUILLAIN et La ROCHE. Soc. de Biologie, 19 juin 1909.
HOOPLER C. W. et WHIPPLE G. H. *Icterus.* Journal of experimental medecine, 1913. — *Icterus. A rapid change of haemoglobin to bile pigment in the pleural and peritoneal cavities.* Ibidem, 1916.
INADA, RYOKICHI. *The clinical aspects of Weill diseases (spirochaetosis ictero-haemorragica).* Ibidem, Sep. 1917.
KANAKA B. et OKUDA K. *Distribution of Spirochaeta ictero haemorragica in the organs after intravenous serum treatment.* Ibid., 1918.
KANEKO, RENJIRO et OKUDA, KIKUZO. *The distribution in the human body of spirochaeta ictero haemorragiae.* Ibidem, Sep. 1917.
MARTIN L. et PETTIT A. *Spirochétose ictéro-hémorragique.* Monographie de l'Institut Pasteur, 1919.
MONTI A. *Note nosografiche, epidemiologiche ed anatomiche sull'ittero infettivo spirochetico.* Boll. Soc. Med.-Chir., Pavia, 1916.

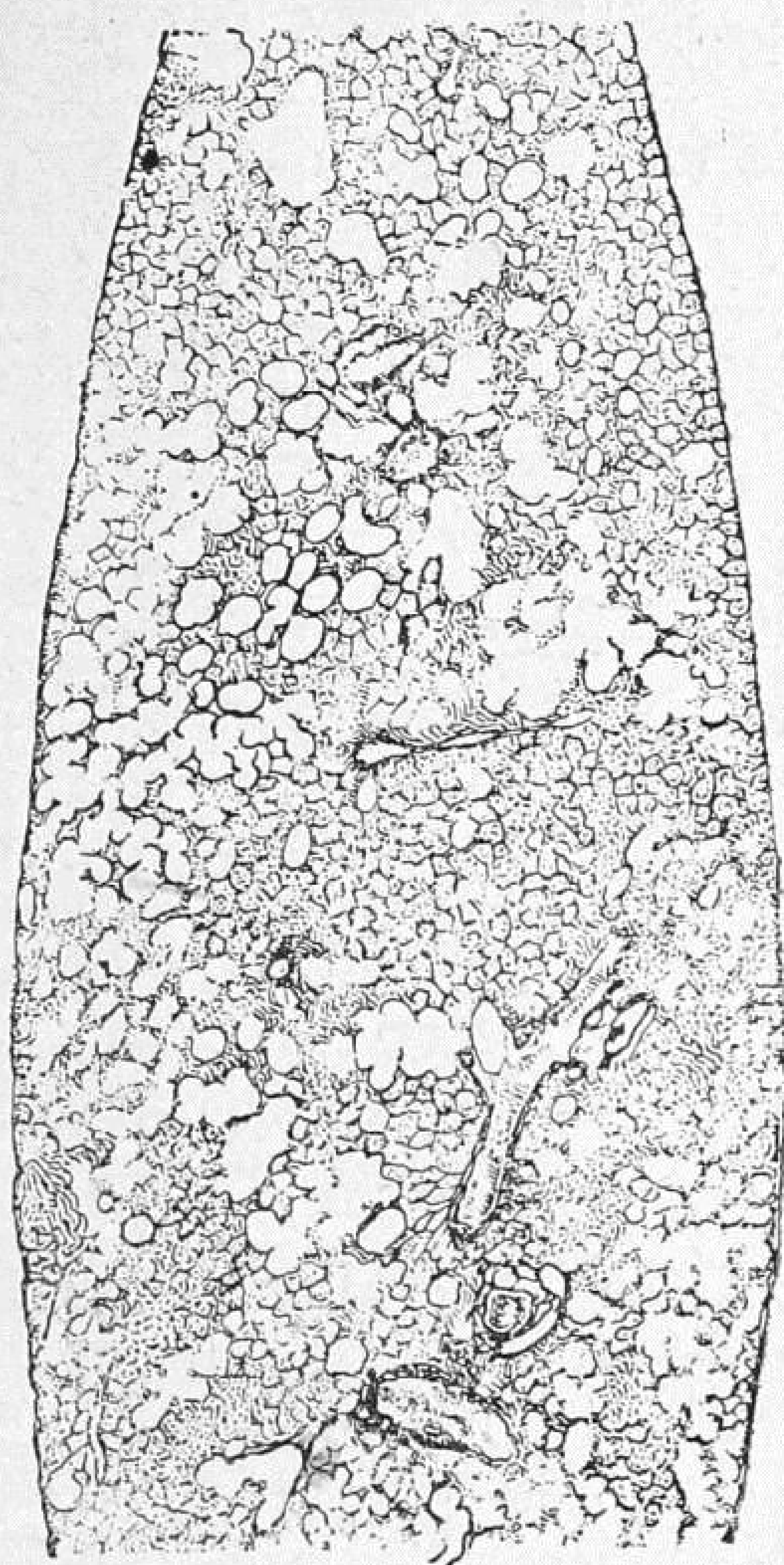


Fig. 1

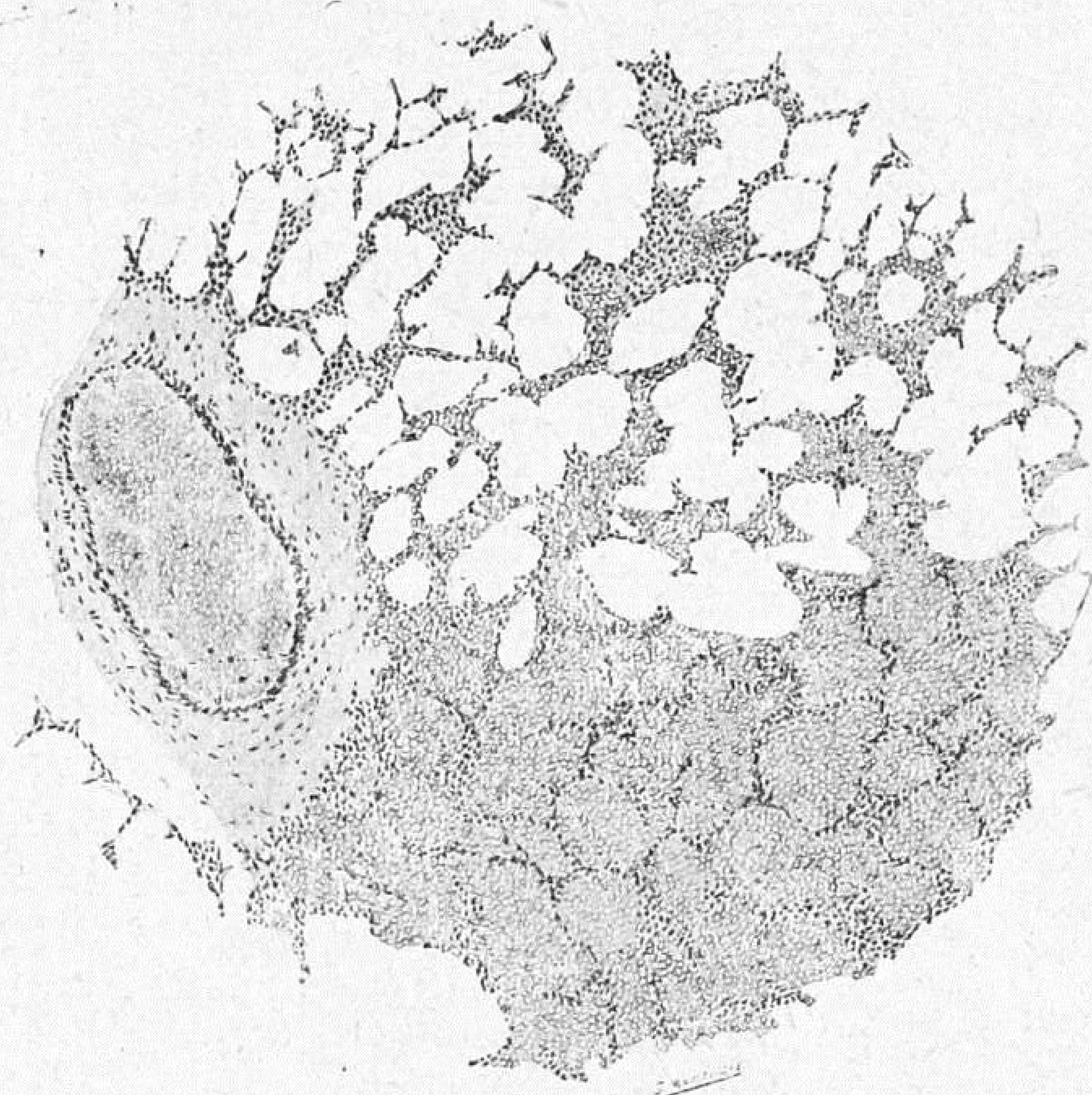


Fig. 2

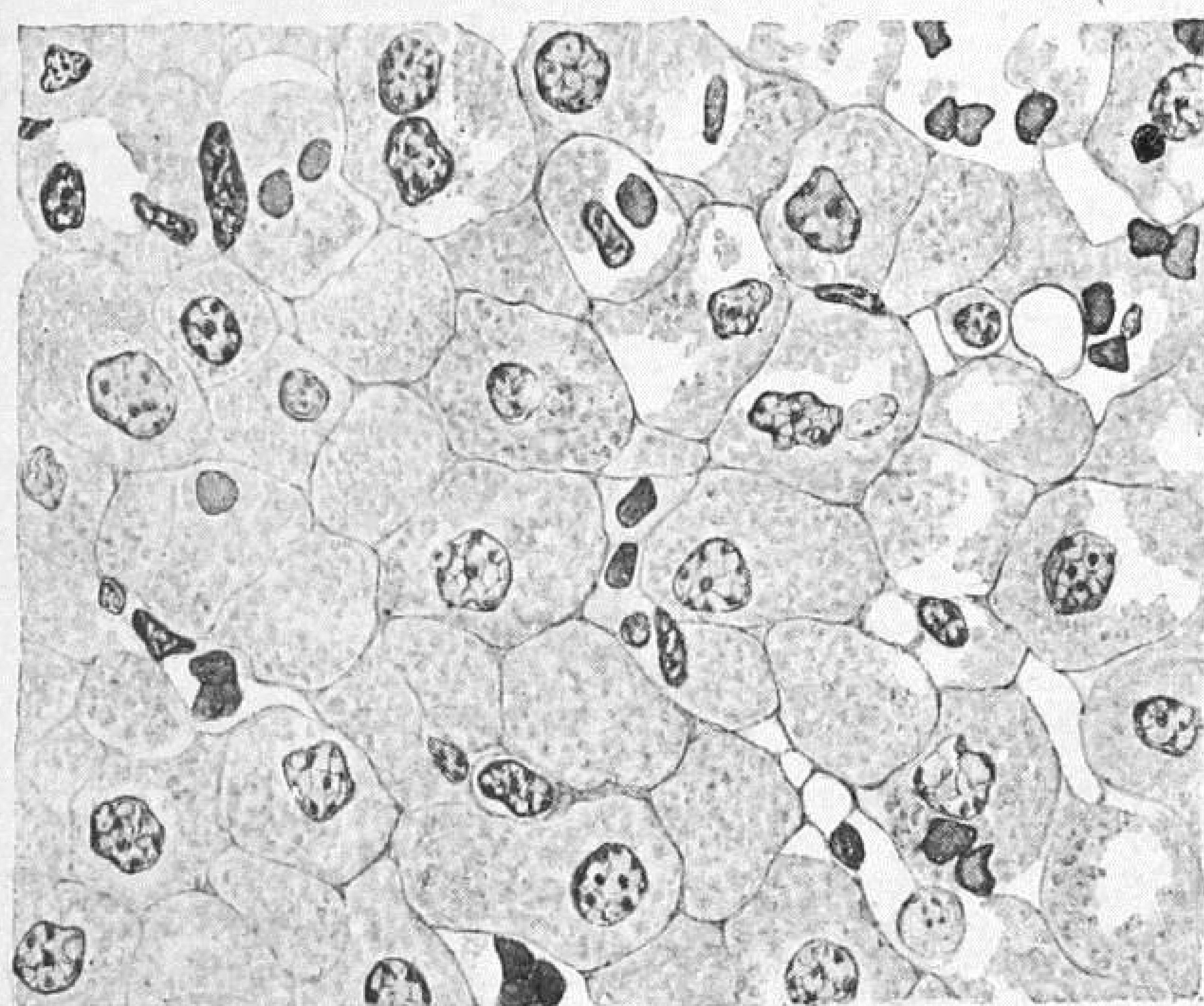


Fig. 3

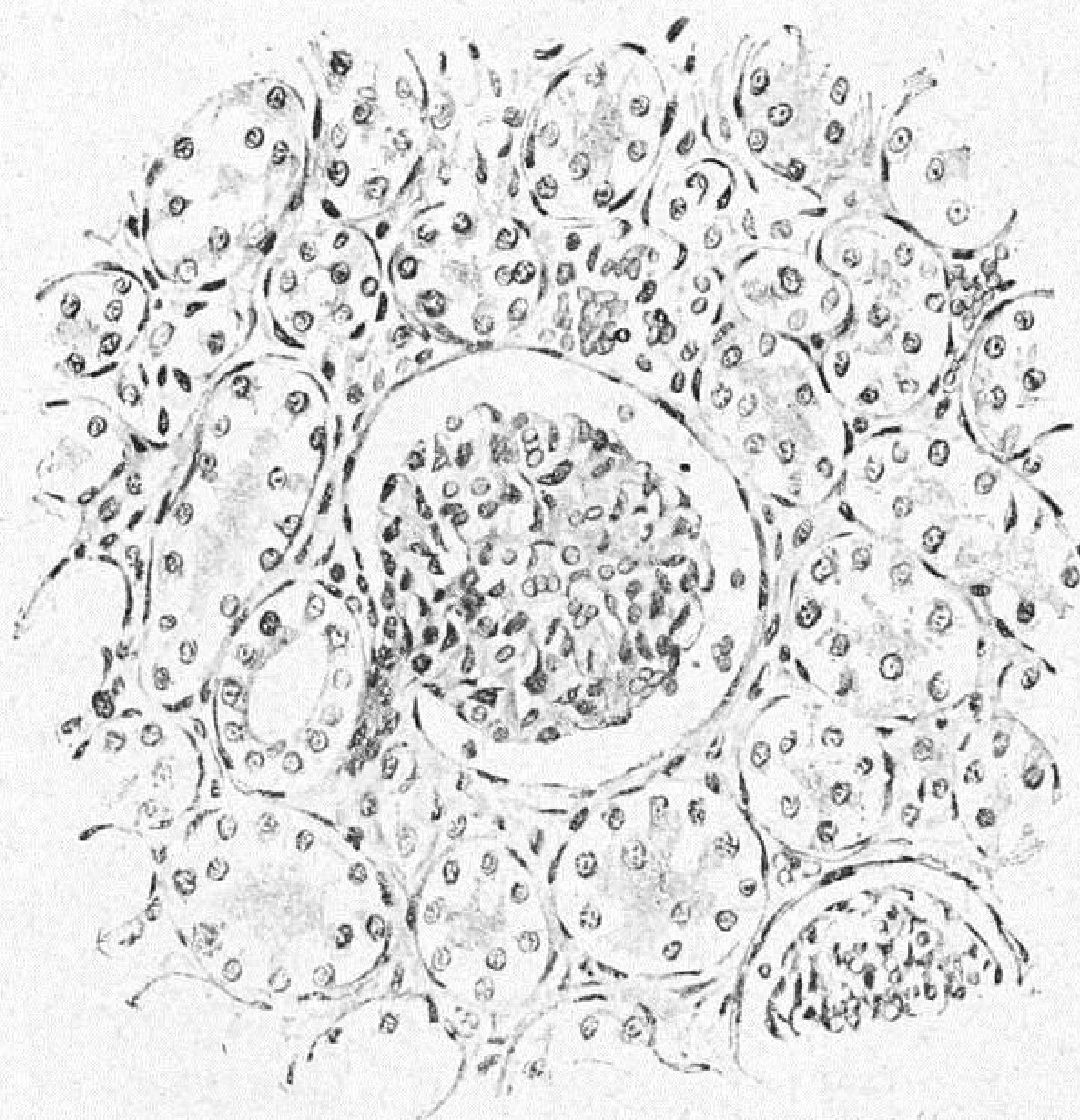
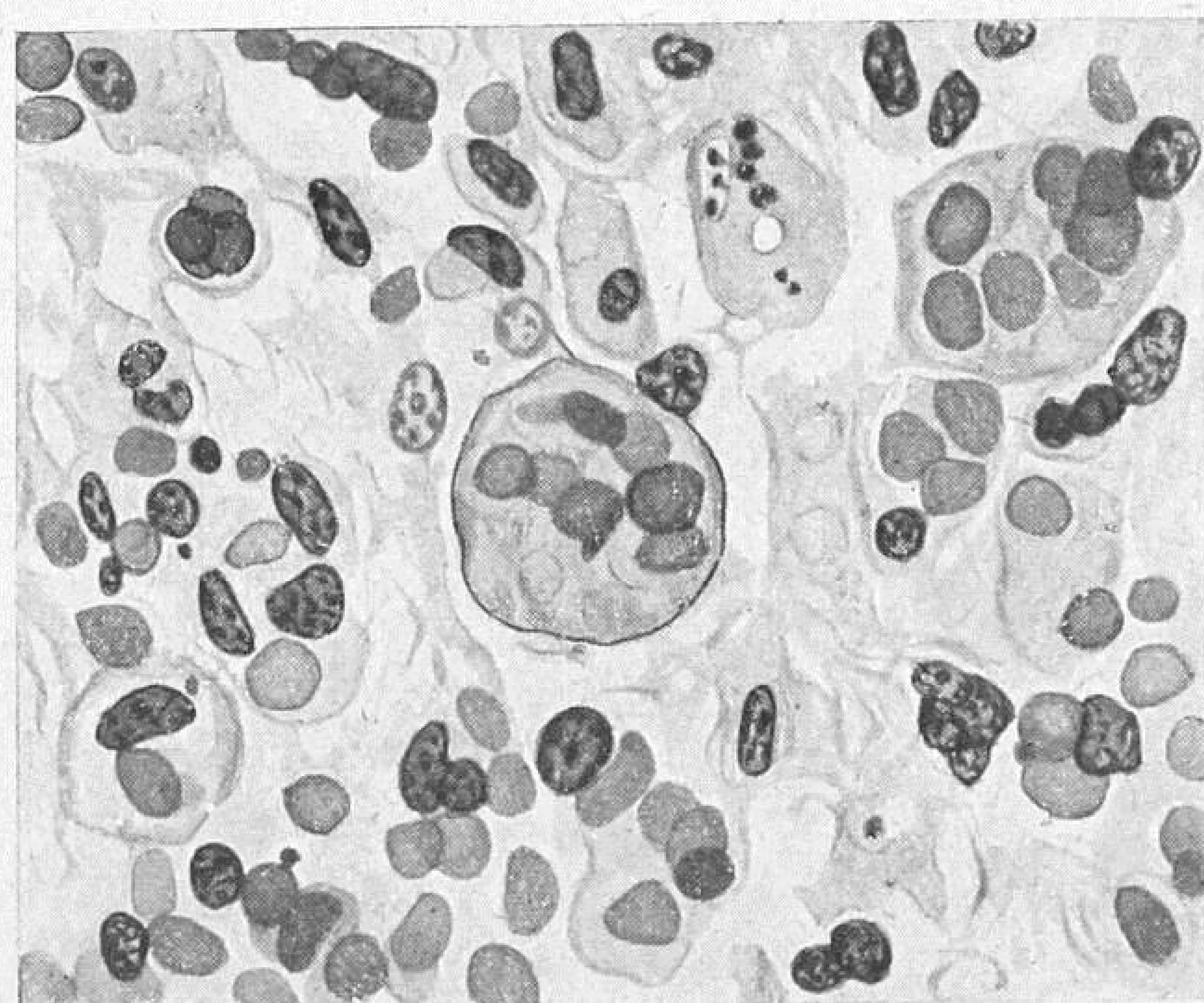
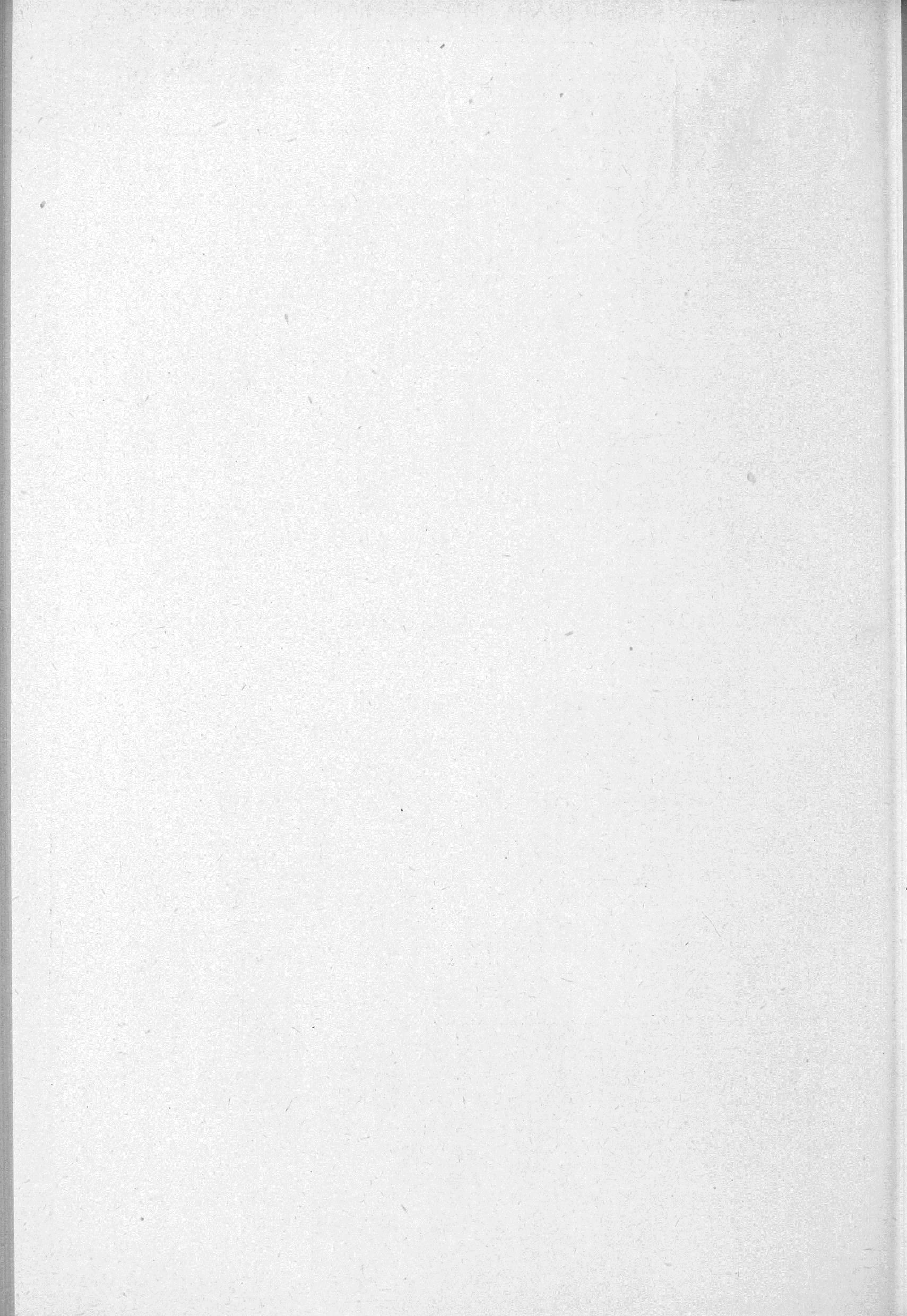


Fig. 4





MORESCHI e CARPI. *Sopra una forma di ittero infettivo epidemico nelle truppe combattenti.* Ibidem, 1916.
M. NEE J. W. *Spirochaetae jaundice: The morbid anatomy and mechanism of production of the icterus.* Jour. of Path. & Bact., 1920.
SALKIND B. *Sulla patogenesi dell'itterizia nella spirochetosi ittero-emorragica.* Boll. Soc. Med.-Chir., Pavia, 1919.
SFAMENI A. *Sulla patogenesi e cura dell'ittero catarrale.* Atti III Congresso Medico Siciliano, 1907.
WEILL A. et CASTAIGNE. Soc. Biologie, 19 juin 1909.
WIDAL, ABRAMI, BRULÉ. *Hémolyse et biligénie extra-hépatique.* Rapport au XII Congrès français de Médecine, Lyon, 1911.
WIDAL et JOLTRAIN. Soc. Biologie, 5 juin 1909.

IV.

ISTITUTO ANATOMO-PATOLOGICO DELL'OSPEDALE MAGGIORE
E LABORATORIO DI FISIOLOGIA SPERIMENTALE DI MILANO

Meccanica cranica e fisica cerebrale.

Studio critico sperimentale

del dott. FRANCESCO PEDRAZZINI.

(Contin., vedi fasc. precedente).

CAT. II. — *Lesioni del cranio prodotte da sforzi continuati fra la volta e la base.*

Allorchè la forza non si esaurisce nella sede di applicazione, ed il momento o la componente che continua è ancora capace di vincere la resistenza della parete, si ha la frattura lineare irradiata. La linea di azione della forza tende a seguire la linea più breve di congiungimento fra il punto di applicazione ed il punto di reazione.

Quando la reazione si svolge sugli appoggi vertebrali la linea di azione di una forza esercitata sulla convessità discende in avanti, sulle parti laterali od indietro, a norma che la più breve distanza fra il punto colpito ed il condilo passa per questa o per quell'altra via. La linea di frattura è l'espressione del lavoro compiuto dalla forza sulla linea di azione. La più breve distanza che separa i diversi punti del sincipite dal condilo è segnata da una linea che per gli uni scende dal fronte, per gli altri discende da un lato e per altri ancora dall'occipite. E le linee di frattura prodotte da colpi esercitati sulla regione sincipitale possono seguire ognuna di queste vie, tantochè Félizet chiamava questa regione indifferente e riteneva che ad essa non arrivasse l'influenza dei con-

trafforti della base. Inoltre nei traumi del sincipite possono essere facilmente interessati punti simmetrici situati sui due lati della convessità, epperò dividendosi la forza sopra ognuno di essi secondo le distanze più brevi dai condili, può dar luogo a linee di frattura che scendono sui due lati in modo da dividere il cranio in due parti l'una anteriore e l'altra posteriore.

Nel cadavere di un muratore che aveva ricevuto un colpo sul vertice, trovavo all'autopsia la disgiunzione della sutura coronaria e verso i lati in continuazione della diastasi della sutura due linee di frattura simmetriche, che passavano entrambe la curva temporale corrispondente in direzione del raggio della curva in quel punto, discendevano poi sulla squama temporale ed ivi la frattura di sinistra cessava. Quella di destra invece scendeva nella fossa sfenoidale e raggiungeva il foro lacero-anteriore.

Gli effetti della forza tendono altresì a prodursi nelle località, ove il lavoro da compiere o la resistenza da vincere è minore. Essendo pertanto la resistenza della parete cranica disuguale la linea di azione, e conseguentemente quella di frattura, tenderà a percorrere le parti più deboli, e sarà spesso deviata dalle più forti.

Un altro elemento della linea di frattura è la direzione della forza, la quale di regola tende a svolgersi nella sua direzione iniziale. Ha importanza infine l'estensione della parte colpita, che se molto grande i rapporti di distanza dei diversi punti che la compongono colla sede di reazione variano considerevolmente. Si formano di tal modo parecchie linee di azione della forza corrispondenti a diversi momenti, i quali divengono causa di altrettante linee di frattura, qualora ognuno sia sufficiente a vincere la resistenza della parete (fratture irradiate molteplici).

D'ordinario però uno dei momenti, quello che più si approssima alla direzione primitiva della forza, prevale e costituisce una linea principale di frattura fra altre minori.

Va notato da ultimo che siccome la forza nel lavoro che compie va perdendo di intensità, così molte volte dopo un certo tratto della linea di azione non è più capace di vincere la resistenza della parete, ne consegue che le fratture non raggiungono sempre il punto di reazione, ma si fermano sovente a distanza da esso.

Nella regione delle arcate orbitali, delle linee curve temporali ed occipitali, le linee di frattura hanno dei modi di comportarsi, i quali dimostrano la funzione dell'arco e la maggiore resistenza che in virtù di questa funzione ivi offre la parete cranica.

Talvolta si osserva difatti che la linea di frattura poco sopra l'arco limite della volta sul quale verrebbe a cadere, cessa. In altri casi la frattura, giunta presso l'arco e non arrivando a sorpassarlo, ne segue la direzione (V. figura 8).

Le fratture che scendono dalla volta alla base per passare l'arco limite:

1° Deviano dalla loro direzione primitiva verso un appoggio dell'arco. (V. figure 7 e 9).

2° Oppure attraversano l'arco in direzione normale in quel punto, vale a dire nella direzione del raggio. (V. figure 10, 11 e 12).

3° Ovvero esistendo nell'arco una località di minor resistenza (solco profondo dell'arteria meningea media, foro od incisura sopra orbitale) lo sorpassano in quella località.

Superata l'arcata orbitale le linee di frattura che discendono dalla volta alla base per la fronte, percorrono dall'avanti all'indietro la cavità dell'orbita, interessandone la sola parete superiore od anche talora, quando la forza fu molto grande, tagliando in uno stesso piano verticale la parete superiore e l'inferiore. Indi penetrano nella fessura sfeno-sfenoidale e la seguono comu-

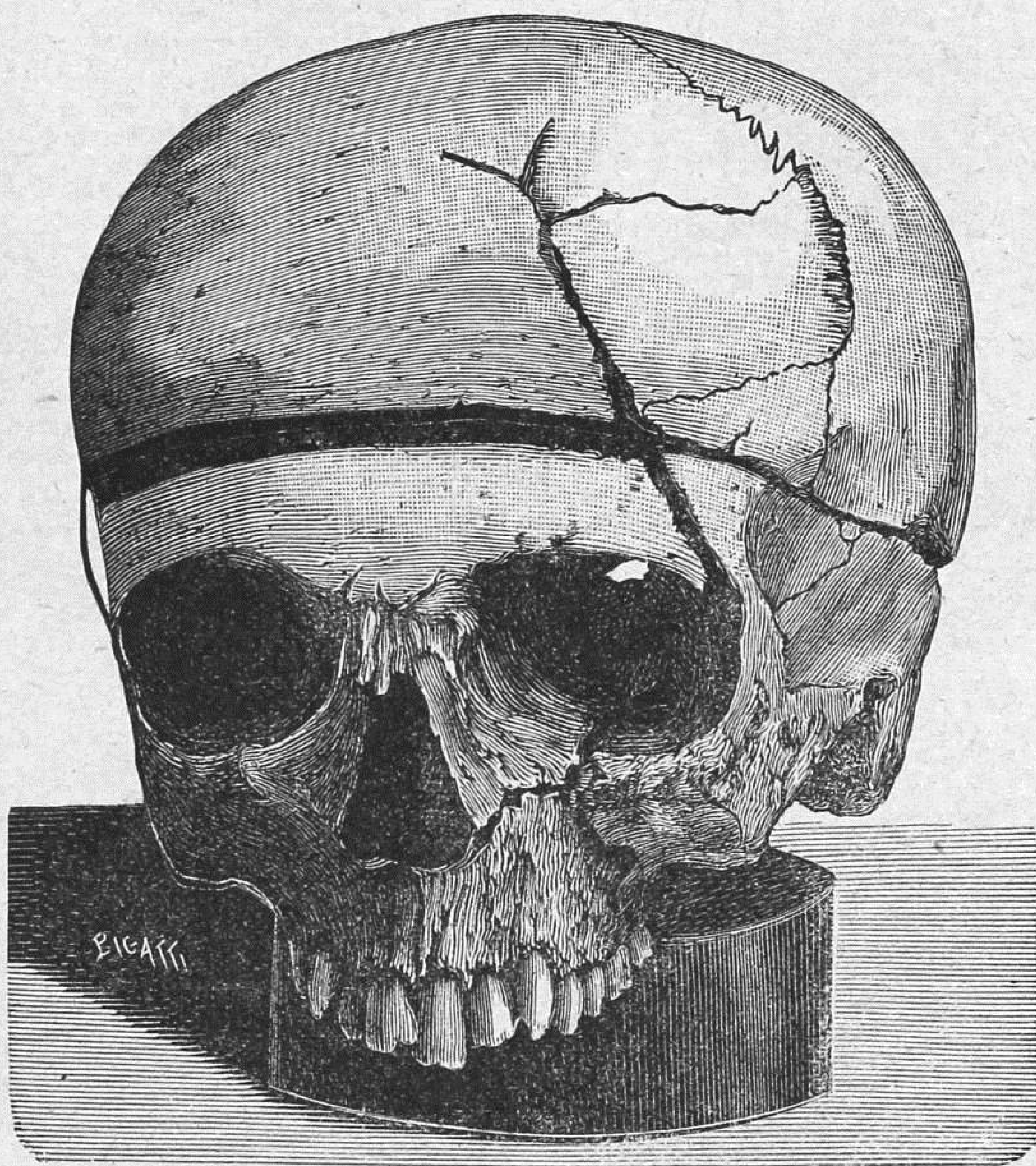


FIG. 7. — Frattura a raggi del frontale e di altre ossa del cranio.
(Museo di Anatomia Patologica, Università di Pavia).

nemente fino alla sua estremità interna, lungo la detta fessura non essendovi resistenza ossea da vincere, mentre all'indietro di essa havvi la resistenza del pezzo orbito-sfenoidale. La linea di azione della forza e di conseguenza la linea di frattura viene adunque deviata dal pezzo orbito-sfenoidale verso l'appoggio di questo pezzo al corpo dello sfenoide. Se poi la forza è ancora tale da superare la resistenza dell'osso in codesta località, la frattura penetra nel foro lacero-anteriore. Qui incontra la rocca petrosa, ma ancora in virtù del principio che il lavoro della forza si compie ove la resistenza da vincere è minore, girando attorno alla rocca o dividendone soltanto l'apice, la frattura mette nel foro lacero-posteriore.

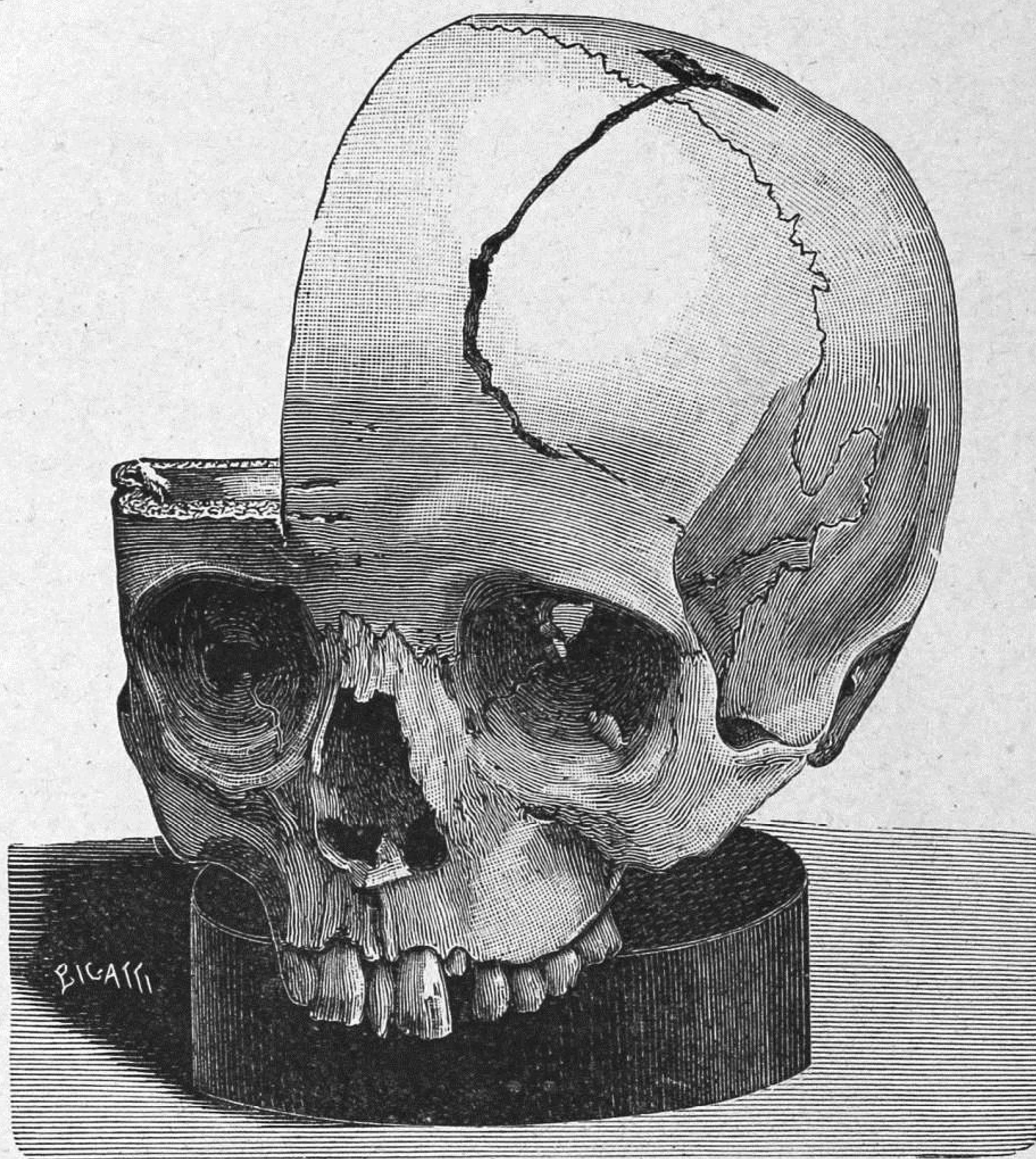


Fig. 8. — Frattura comminutiva della parte superiore-anteriore del parietale sinistro.
(Museo di Anatomia Patologica, Università di Pavia).

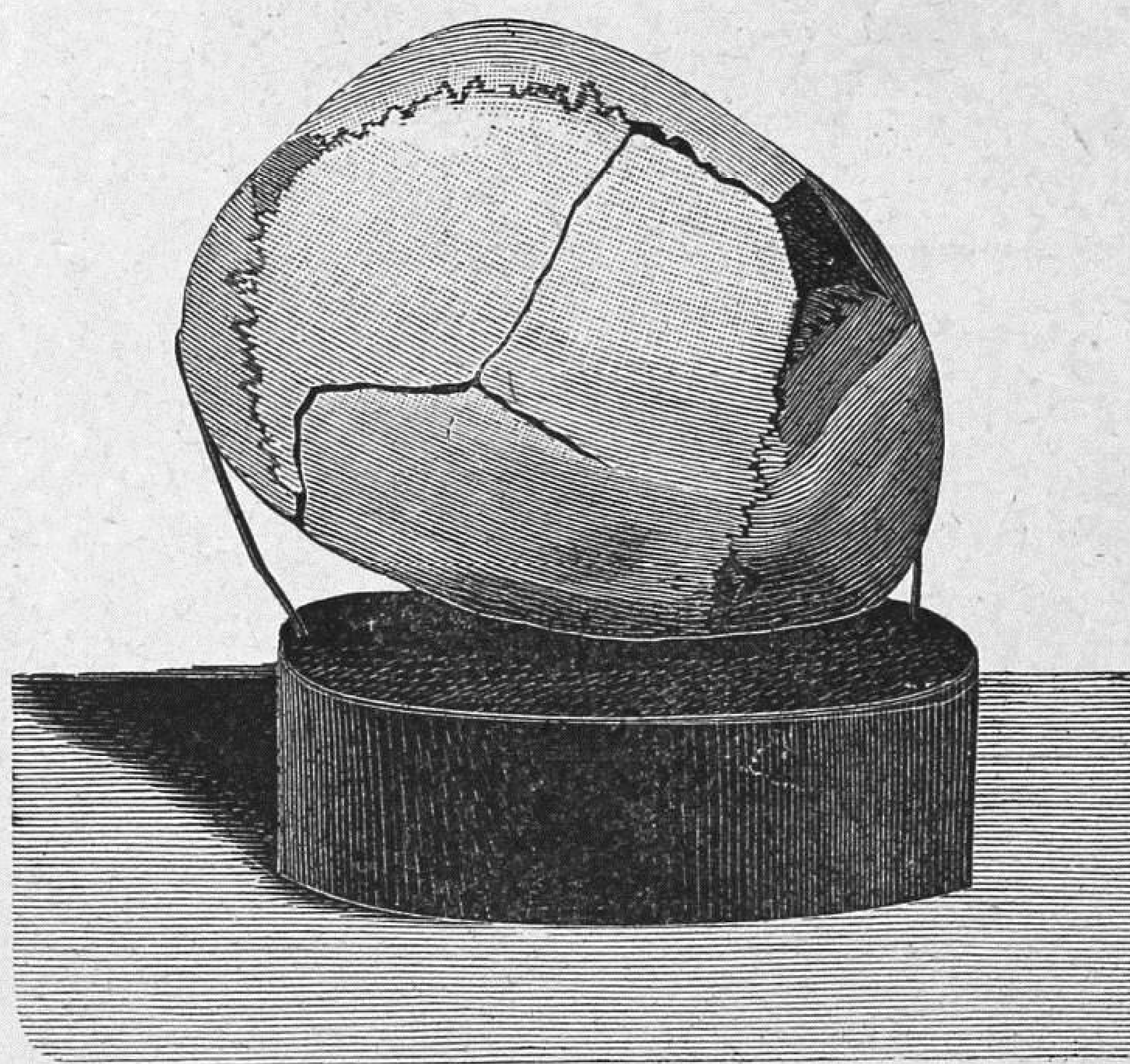


Fig. 9. — Frattura del cranio, bambino di due anni.
(Museo di Anatomia Patologica, Università di Parma).

A questo punto finalmente, se l'energia rimasta e che si trasmette all'appoggio vertebrale eccede la resistenza del contorno del grande foro, lo spezza, onde la frattura termina al condilo.

Le fratture che scendono da un lato del cranio, tagliata la curva temporale, secondo la direzione del raggio, oppure lungo il solco dell'arteria meningea media, giungono nel piano medio della base, fra il pezzo orbito-sfenoidale e la rocca petrosa corrispondente, e si dirigono verso il foro lacero anteriore. Se dopo il lavoro compiuto la forza fu ancora sufficiente a vincere la resistenza della parete fino all'appoggio vertebrale la frattura circonda o taglia l'apice

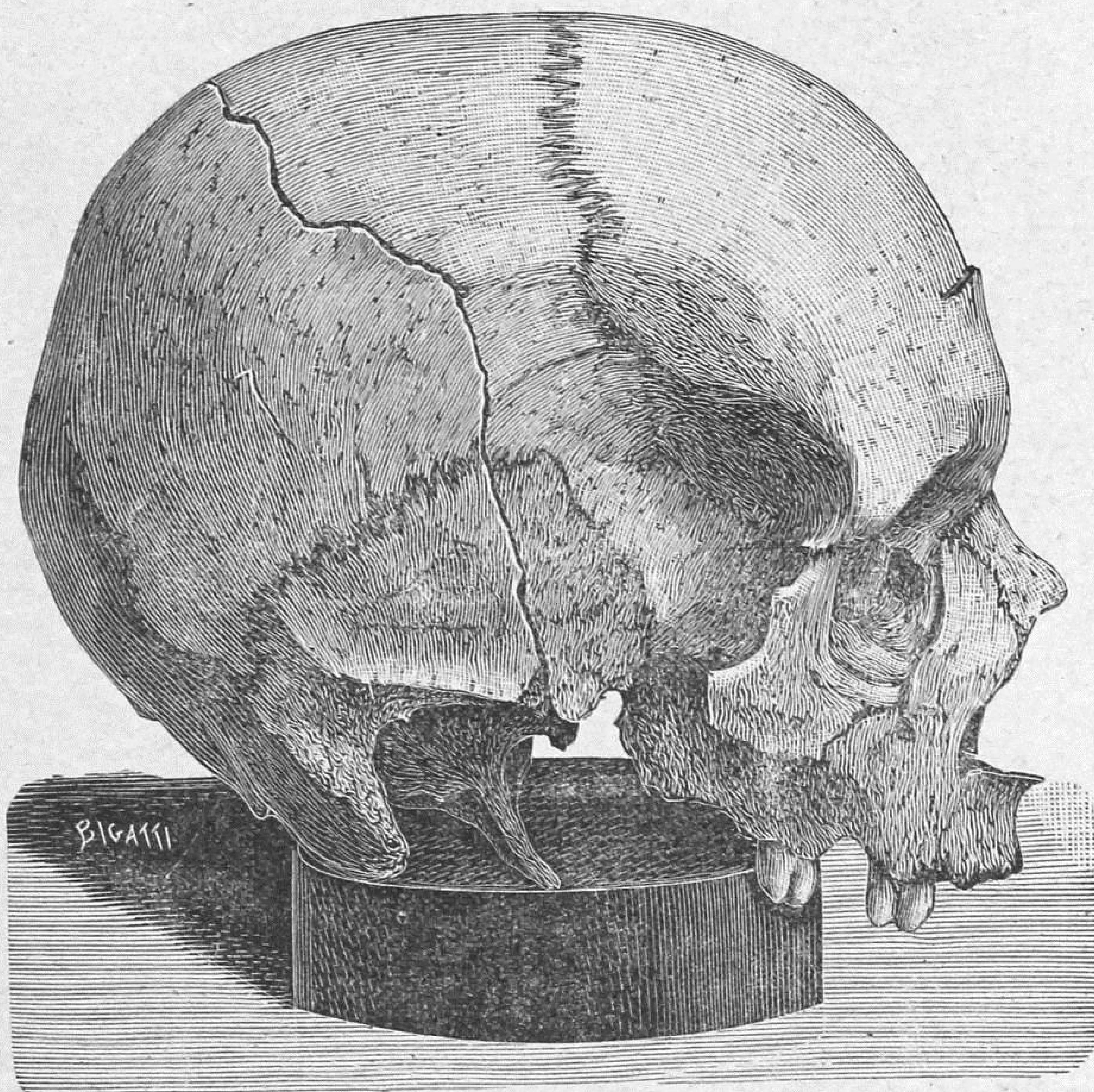


Fig. 10. — Fessura temporale e parietale del lato destro con diastasi del temporale. (Museo di Anatomia Patologica, Università di Pavia).

della rocca, sbocca nel foro lacero-posteriore, poscia taglia il contorno del foro occipitale rasente al condilo, come le altre fratture lineari discese dalla fronte.

Le fratture che si irradiano dalla volta posteriormente, tagliano la squamma dell'occipite ed alla base cranica finiscono nel foro condiloideo o nel grande foro occipitale contornando il condilo.

Quando la reazione si svolge al centro del sistema indeformabile, situato lungo le diagonali della base, il che succede di rado, la linea di azione della forza tende ad essere la più breve distanza dal punto colpito al centro di codesto sistema, vale a dire al corpo dello sfenoide. In certa M. Giuseppina, ca-

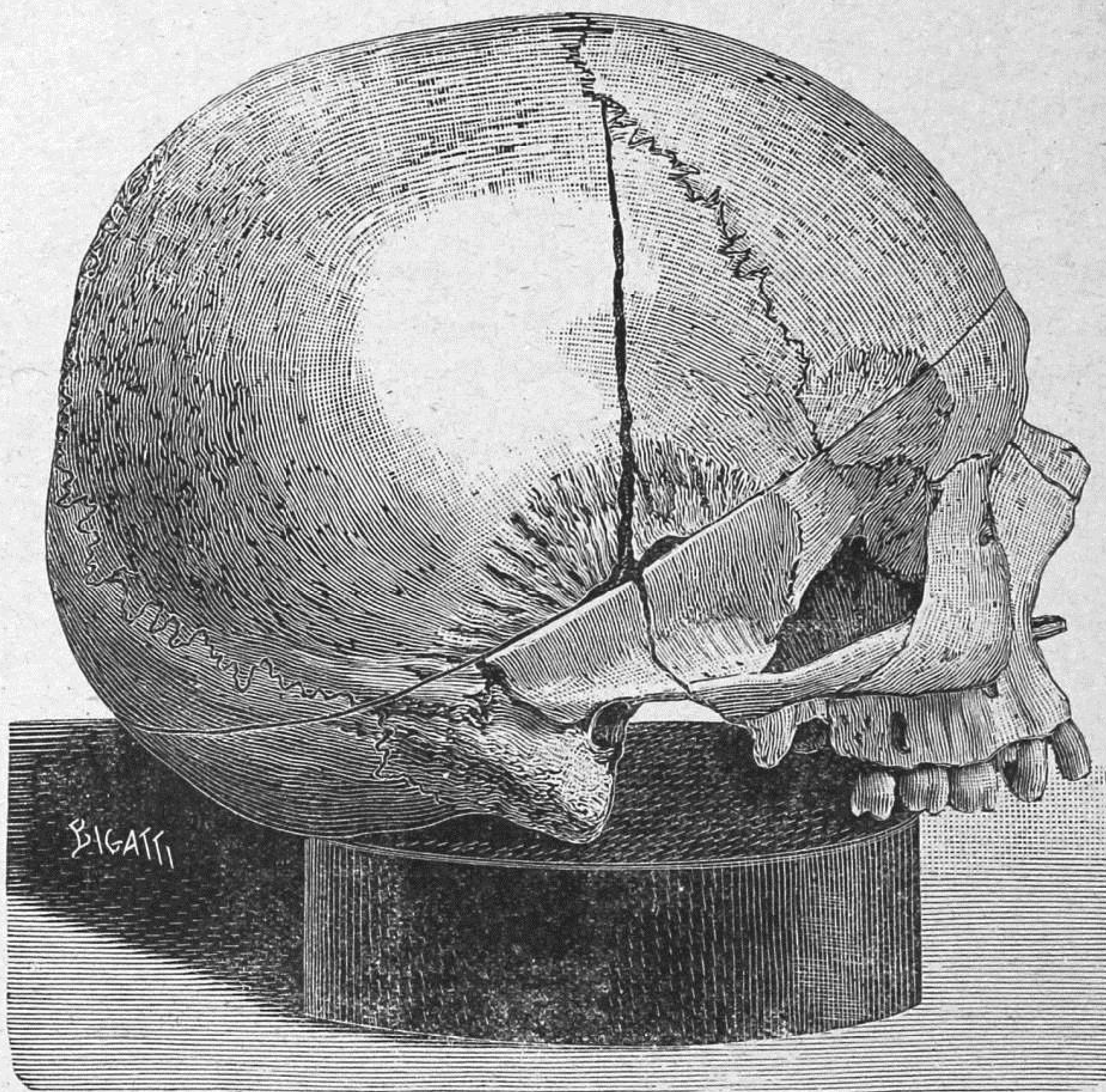


Fig. 11. — Fessura del temporale e parietale del lato destro per caduta da un albero.
(Museó di Anatomia Patologica, Università di Pavia).



Fig. 12. — Fessura del parietale e del temporale del lato destro per caduta.

duta dal quarto piano di una casa, eranvi alla base cranica tre linee di frattura non già dirette verso i condili, ma convergenti fra loro alla sella turcica, ove è da ritenersi sia avvenuta la reazione come centro del sistema rigido della base.

Una delle linee di frattura percorreva la rocca destra nel senso della sua lunghezza da fuori in dentro e dall'indietro in avanti. Allorchè invece la reazione è data dai condili, la frattura gira attorno alla rocca o la taglia presso l'apice nel senso della sua larghezza, vale a dire secondo l'asse antero-posteriore. Mai si trova la rocca divisa nella sua lunghezza, ossia secondo l'asse trasversale del cranio. Tale frattura devesi a ciò che la forza agisce per compressione sulla rocca, come pezzo del sistema indeformabile.

Analogamente in una autopsia medico-legale eseguita nel 1910, trovavo una frattura comminutiva della regione temporale sinistra (sede di applicazione della forza), ed una frattura lineare (espressione della linea di azione della forza); che dalla parte inferiore della porzione frammentata si dirigeva nel piano medio della base, percorrendolo dall'esterno all'interno, di poco all'indietro della fessura sfenoidale, nella direzione adunque del pezzo orbito-sfenoidale.

Giunta alla sella turcica, la tagliava trasversalmente e passava dall'altro lato sboccando nella fessura sfeno-sfenoidale destra. Il corpo dello sfenoide (punto di reazione) era reciso nella parte anteriore più debole, occupata dal seno sfenoideo.

CAT. III. — *Lesioni dipendenti da sforzi esercitati sulla base cranica.*

Le lesioni craniche da sforzi esercitati sulla base possono avvenire secondo due meccanismi:

1° La forza è applicata alla base e la reazione è data ancora dall'appoggio vertebrale. Questa condizione si verifica nei traumi cagionati da strumenti o proiettili che arrivano a ledere la base cranica attraverso le cavità orbitali, nasali ed orale, come pure negli urti contro la mandibola, che determinano una pressione dei condili sulle cavità glenoidee.

2° *La forza è applicata alla base cranica nella superficie di appoggio sulla colonna vertebrale* (articolazione occipito-atlantoidea, condili) *e la reazione è data dalla massa cranica.*

La lesione si determina alla base nella sede di applicazione della forza, e non si propaga alla volta, perchè, non essendo la forza esercitata sopra una superficie curva, vengono a mancare le reazioni elastiche proprie della curva; non si stabilisce quindi una linea di azione fra base e volta come fra volta e base. La forza esercitata nell'articolazione occipito-atlantoidea tende a dislocare, ad entroprimere le superfici articolari, la frattura interessa quindi le parti che stanno al di sopra ed all'intorno dell'articolazione medesima. Per questo motivo simili fratture furono dette anulari o sfeno-occipitali.

Esse si verificano di rado, cagionate da cadute sul capo o sui piedi. Fino ai tempi di Aran erano considerate da contraccolpo.

Aran ne dava la spiegazione seguente:

In una caduta sui piedi tutte le parti del corpo sono animate dalla stessa velocità, ma al momento in cui i piedi incontrano il suolo il movimento di discesa è bruscamente arrestato, prima negli arti inferiori e via via in tutto il resto dello scheletro.

La testa che discende con movimento uniformemente accelerato trova tosto dopo la caduta una resistenza invincibile nella colonna vertebrale già ferma, resistenza che aumenta ancora per effetto della elasticità, con cui la colonna vertebrale reagisce nel momento che è soppressa la sua velocità. Analoga spiegazione fu più tardi addotta per le fratture isolate della base cranica sfeno-occipitali prodotte da cadute sul capo, e si disse: nell'istante in cui il cranio batte sul suolo, cessa il suo movimento di discesa e tende a determinarsi un movimento di rimbalzo. La colonna vertebrale che risente un poco più tardi l'influenza dell'ostacolo continua a discendere colla velocità ed energia acquistate in ragione dell'altezza di caduta e del peso del corpo. La base cranica viene quindi presa fra due forze agenti in senso contrario.

Se non che le fratture sfeno-occipitali per cadute sul capo, sono assai rare ed eccezionali. Di regola anche nelle cadute sul capo si determinano delle fratture lineari irradiate dalla volta alla base, non diverse da quelle prodotte da colpi sulla convessità.

Orbene, il cranio è mobile sulla colonna vertebrale, ma può essere reso fisso in una posizione determinata dalla contrazione muscolare. Col variare dei rapporti articolari fra cranio e rachide e dello stato di contrazione o di rilassamento dei muscoli, mutano gli effetti meccanici della caduta.

Se il capo è tenuto fisso dalla contrazione muscolare in maniera che le superfici articolari dell'atlante e quelle dell'occipite abbiano un asse normale comune, l'articolazione occipito-atlantoidea funziona dal lato meccanico nella caduta allo stesso modo delle articolazioni intervertebrali.

Capo e colonna formano un solo sitema. Il capo che batte al suolo risente le azioni dispiegate da tutta la massa del corpo ed oppone una reazione equivalente in senso contrario. La forza viva che il corpo ha guadagnato nella discesa all'istante, in cui il capo tocca il suolo, si può considerare come applicata nella sede dell'urto (*punto di applicazione*). Nello stesso istante la colonna vertebrale, in cui il movimento di discesa non è ancora cessato, avendo la sua inserzione sui condili sollecita il cranio; nella direzione primitiva (*punto di reazione* i condili). Si stabilisce una linea di azione della forza fra punto di applicazione e punto di reazione. La frattura, espressione del lavoro della forza. si irradia dalla volta verso la base e si dirige ai condili. Al contrario, se il capo nella caduta è flesso e l'asse dei condili forma un angolo coll'asse della colonna, la forza con cui questa sollecita il cranio si scompone sopra codesto angolo, ed allora la forza che si esercita sulla superficie di contatto della volta col piano fisso è soltanto proporzionale alla massa del capo.

Stando la volta cranica in contatto col suolo (*punto di appoggio o di reazione*) una forza di gran lunga più grande, corrispondente alla massa del tronco e degli arti si scompone ai condili sul piano della base (*punto di applicazione*)

e dà luogo ad una componente minore secondo il piano della base, che tende ad aumentare la flessione del capo, e ad un'altra maggiore, normale alla prima nella direzione della colonna, che è quella che cagiona la frattura, se è tale da vincere la resistenza dell'osso. Siccome in questo caso la forza è esercitata sopra superfici piane, non interviene il giuoco elastico della volta, onde si determinano delle fratture isolate delle nervature della base, che direttamente risentono la spinta.

Allorchè nella caduta è flessa la colonna cervicale, la forza acquistata dal tronco nella caduta si esercita sull'angolo di flessione della colonna, e se supera la resistenza, produce ivi la frattura o la lussazione. Per questo motivo le regioni più flessibili della colonna sono più di frequente sede di lussazioni e di fratture.

Nelle cadute sui piedi o sulle tuberosità ischiatiche, la forza si trasmette dal rachide all'articolazione cranio-vertebrale, e se le cavità glenoidee dell'atlante non sono conassiche coi condili avviene la scomposizione della forza ed i fenomeni di deviazione.

E però la forza acquistata nella discesa dalla colonna vertebrale ha il suo punto di applicazione sui condili e la reazione nella massa del capo, che nell'istesso istante non risente la resistenza dell'appoggio e continua il proprio movimento nella direzione iniziale con una energia proporzionata all'altezza di caduta.

Cat. IV. — *Lesioni del cranio per aumento di pressione interna o da sforzi di tensione.*

Oltre alle lesioni prodotte da sforzi di flessione esercitati sul cranio dall'esterno, hanvi fratture per sforzi, che agiscono dall'interno della cavità cranica e tendono ad aumentarne la capacità (*sforzi di tensione*). (V. figure 13 e 14).

Le figure che riporto di un preparato conservato nel Museo di Anatomia Patologica della Regia Università di Parma sono per sè dimostrative.

La lesione veniva prodotta da un colpo di pistola sparato in bocca. La forza del proiettile che tendeva ad espandere la cavità cranica ha determinato nella volta tre fessure longitudinali curvilinee, due sul lato destro, ed una sul lato sinistro, a direzione antero-posteriore, pressochè concentriche alle curve temporali; una quarta pure curvilinea trasversale nella regione occipito-parietale e finalmente due altre rettilinee nelle regioni laterali, che scendono alla base nella direzione dei raggi delle curve temporali.

Anche in casi di cadute o di colpi estesi sulla volta cranica si possono avere delle fratture indipendenti delle parti più sottili e più fragili della base, esse pure fino a non molto credute da contraccolpo.

Imperocchè una forza che colpisce la volta cranica e ne deforma la curvatura tende in pari tempo a far diminuire la capacità interna. La diminuzione di capacità sarà proporzionale al grado ed alla estensione della deformazione.

Una deformazione traumatica di leggiero grado e conseguentemente una lieve riduzione di capacità interna del cranio può essere compensata dalle reazioni elastiche col rendersi più sporgente qualche altra parte della volta stessa non direttamente influenzata dal colpo.

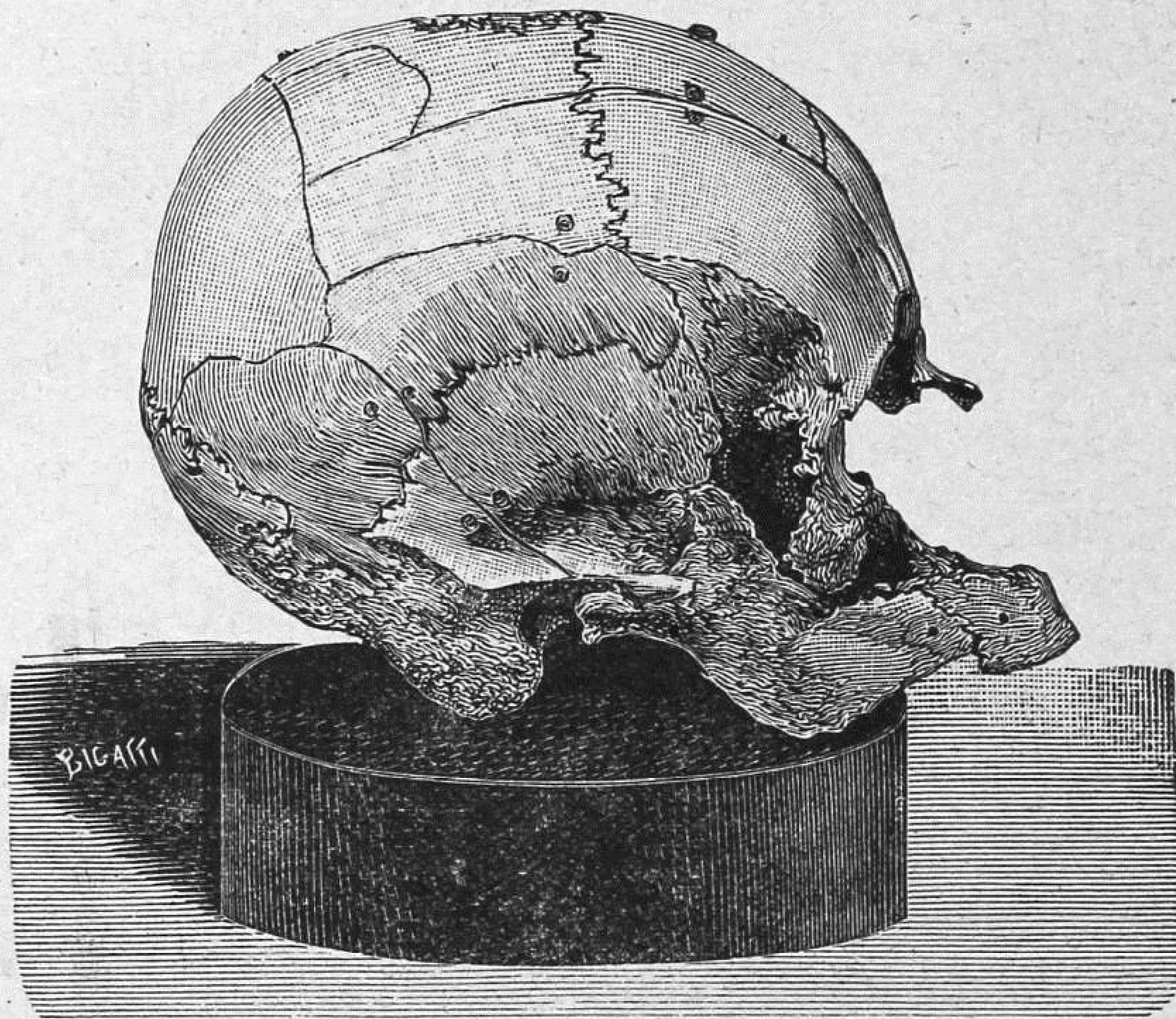


FIG. 13 — Frattura del cranio per colpo di pistola sparato in bocca.
(Fotografia del lato destro).
(Museo di Anatomia Patologica, Università di Parma).

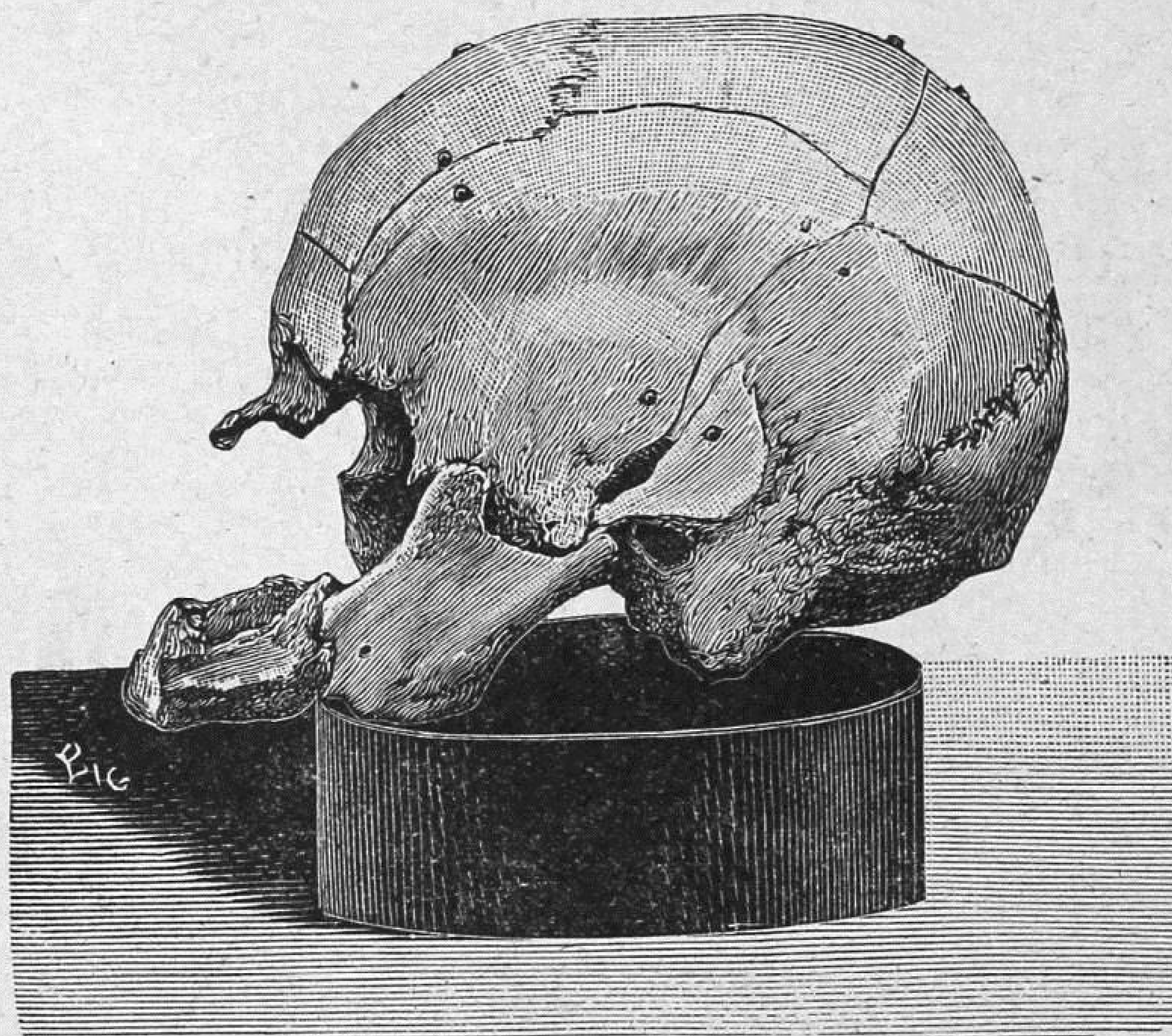


FIG. 14. — Frattura del cranio per colpo di pistola sparato in bocca.
(Fotografia del lato sinistro).
(Museo di Anatomia Patologica, Università di Parma).

Ma se la regione colpita è estesa e la deformazione grande e violenta, la forte diminuzione della capacità interna del cranio, che proporzionalmente ne consegue (resistendo i punti d'appoggio della volta) non può essere compen-

sata dalle reazioni elastiche, le quali trovano per svolgersi una superficie tanto minore, quanto più larga è quella del trauma. In allora la rapida diminuzione della capacità endocranica, si traduce in effetto con un aumento brusco della pressione.

Fra il cranio e la massa encefalica esiste il liquido cefalo-rachidiano, che trasmette secondo il principio di Pascal la pressione con eguale intensità in tutte le direzioni, ed in ogni verso, ne consegue che le parti più deboli si rompono. Così si determinano le fratture isolate od indipendenti delle volte orbitali, della lamina cribrosa dell'etmoide, delle fosse cerebellari.

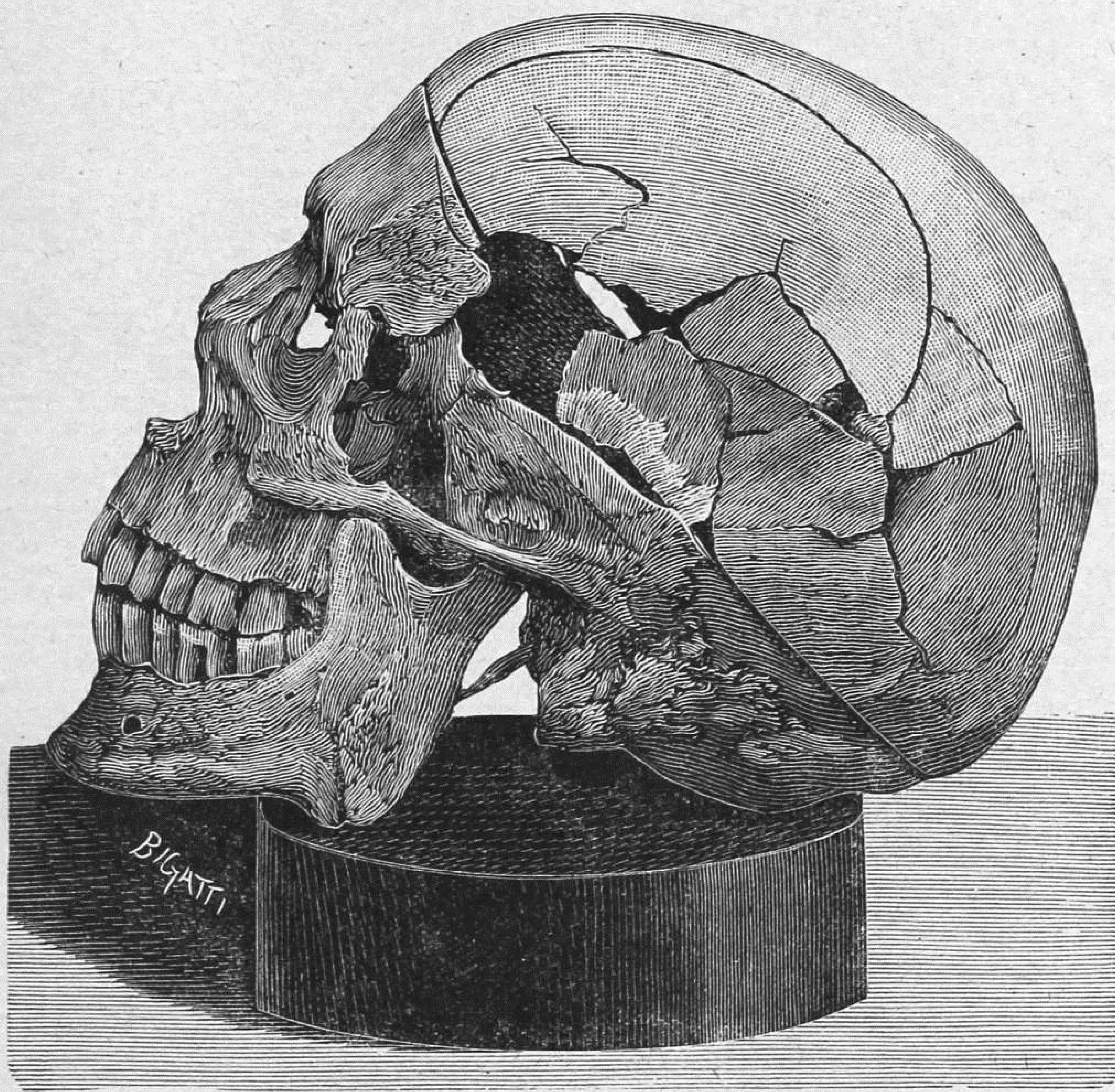


FIG. 15. — *Prep. 9.* — Frattura del cranio.
(Gabinetto di Anatomia Patologica, Ospedale San Matteo, Pavia).

Queste lesioni possono esistere da sole, più sovente si trovano assieme ad una vasta frammentazione della parte colpita della convessità cranica, donde si irradia dalla volta alla base una o più linee di frattura.

Ciò perchè la deformazione elastica, che determina l'aumento di pressione interna si compie in un istante precedente a quello in cui è raggiunto e superato il limite di elasticità e di resistenza della volta. (V. figure 15 e 16).

Questa è anzi la ragione per la quale si possono effettuare le dette fratture da aumento di pressione interna, imperocchè dal momento in cui la scatola cranica si rompe non è più possibile l'aumento di pressione del liquido cefalo-rachidico.

*
* *

L'aumento violento di pressione del liquido cefalo-rachidico inerente alle deformazioni elastiche traumatiche della volta è risentito da una parte dálla superficie cranica interna attraverso all'aracnoide ed alla dura madre, dall'altra agisce sull'encefalo. Di qui l'origine della commozione, la quale etio-

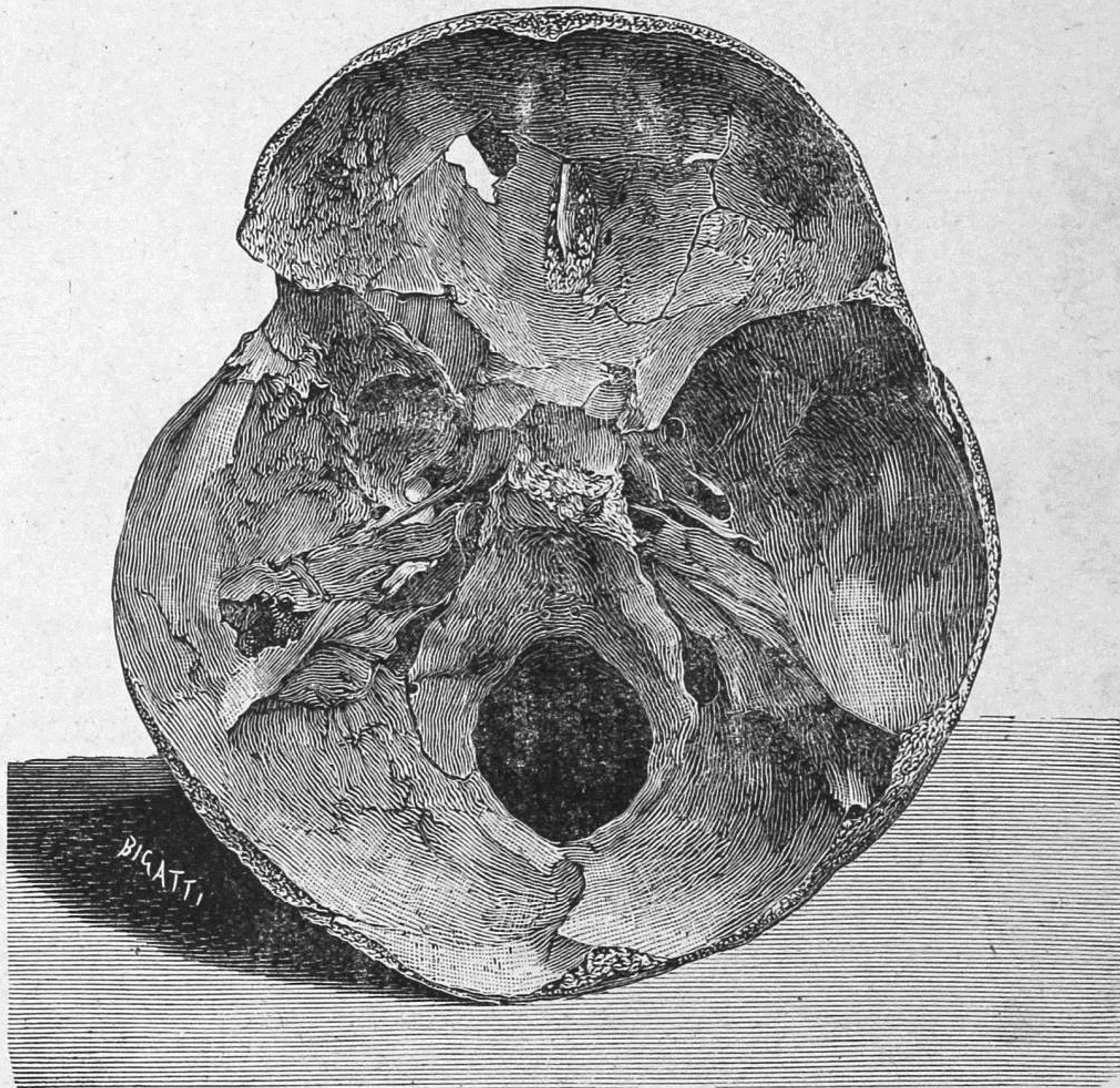


Fig. 16. — *Prep. 9.* — Frattura del cranio.
(Gabinetto di Anatomia Patologica, Ospedale San Matteo, Pavia).

logicamente non è altro che una lesione traumatica indiretta dell'encefalo. Nel 1905 in una nota pubblicata (1) sulla *Gazzetta Medica Lombarda*, sostenevo che era erroneo di subordinare la gravezza delle lesioni commozionali al grado delle lesioni ossee. Le alterazioni commozionali dell'encefalo potevano determinarsi senza lesione ossea, se la deformazione indotta dal trauma, benchè ragguardevole non aveva sorpassato i limiti di elasticità.

(*Continua*).

(1) D. Francesco Pedrazzini. *I traumi del capo e le loro conseguenze indirette sull'encefalo.* Gazz. Med. Lombarda, aprile-maggio 1905, n. 16, 17, 18 e 19.

Roma, 1921 — Tip. Cartiere Centrali. L. Pozzi, *resp.*

(48)

Anno XXVIII — Roma 1° Giugno 1921 Vol. XXVIII-M (fasc. 6)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

DIRETTA DAL

Prof. VITTORIO ASCOLI

Direttore della R. Clinica Medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO:

I.

R. Clinica delle Malattie Nervose e Mentali

Direttore prof. G. Mingazzini

Su di un raro disturbo trofico da congelazione

per il dott. Francesco Sabatucci.

I disturbi trofici dei tegumenti in rapporto con la congelazione sono generalmente caratterizzati da «atrofia». Se in primo tempo, specie nelle congelazioni di 1° e 2° grado, gli estremi distali degli arti appariscono edematosi, con turbe più o meno gravi di colore e di temperatura, gli esiti ultimi più frequenti sono l'assottigliamento della cute, la scomparsa delle pliche (glossy skin), atrofia muscolare, decalcificazione delle ossa.

La letteratura più recente, che per le osservazioni di guerra, è assai ricca in proposito mostra come gli autori diano per costanti e caratteristici i fenomeni or ora ricordati. Anche Trocello nella monografia «sui disturbi trofici ossei conseguenti alle lesioni traumatiche dei nervi periferici» (1) conclude dalle sue numerose osservazioni ivi riferite che «distrofie a tipo iperproduttivo non si osservano nelle lesioni traumatiche pure dei nervi periferici». Nè egli ha osservato distrofie a tipo iperproduttivo nei casi di congelazione presi in esame.

(1) Supplemento agli Annali di Medicina Navale e Coloniale, vol. I, fascicolo 3°, 1918

Un comportamento del tutto opposto a quanto testè ricordato forma oggetto del caso clinico caduto sotto la nostra osservazione, e che, per la sua rarità merita di essere segnalato.

STORIA CLINICA DI R. ANGELO, SERGENTE MITRAGLIERE, DI ANNI 26.

Anamnesi. — Nessuna tara ereditaria importante. Nega lues, non bevitore, parco fumatore. Nessuna malattia degna di nota. Arruolato in primo tempo nel 6° fanteria, rimase per più mesi al fronte, e per periodi più o meno lunghi in trincea. Il 16 novembre 1916 presentò sintomi di congelazione alle mani ed ai piedi, ma dovendo in quel giorno partire per Palermo onde far parte di un reggimento in formazione, fu avviato per questa destinazione. Giunto a Palermo e presentando accentuazione dei fenomeni di congelazione fu ricoverato in ospedale. Il p. afferma che mani e piedi erano edematosi, di colore rosso brunastro, e soffriva dolori fortissimi che, si estendevano negli avambracci e nelle gambe. Rimase in ospedale poco più di un mese, quindi ne uscì con licenza di convalescenza. Il p. afferma che a poco a poco mentre mani e piedi perdevano

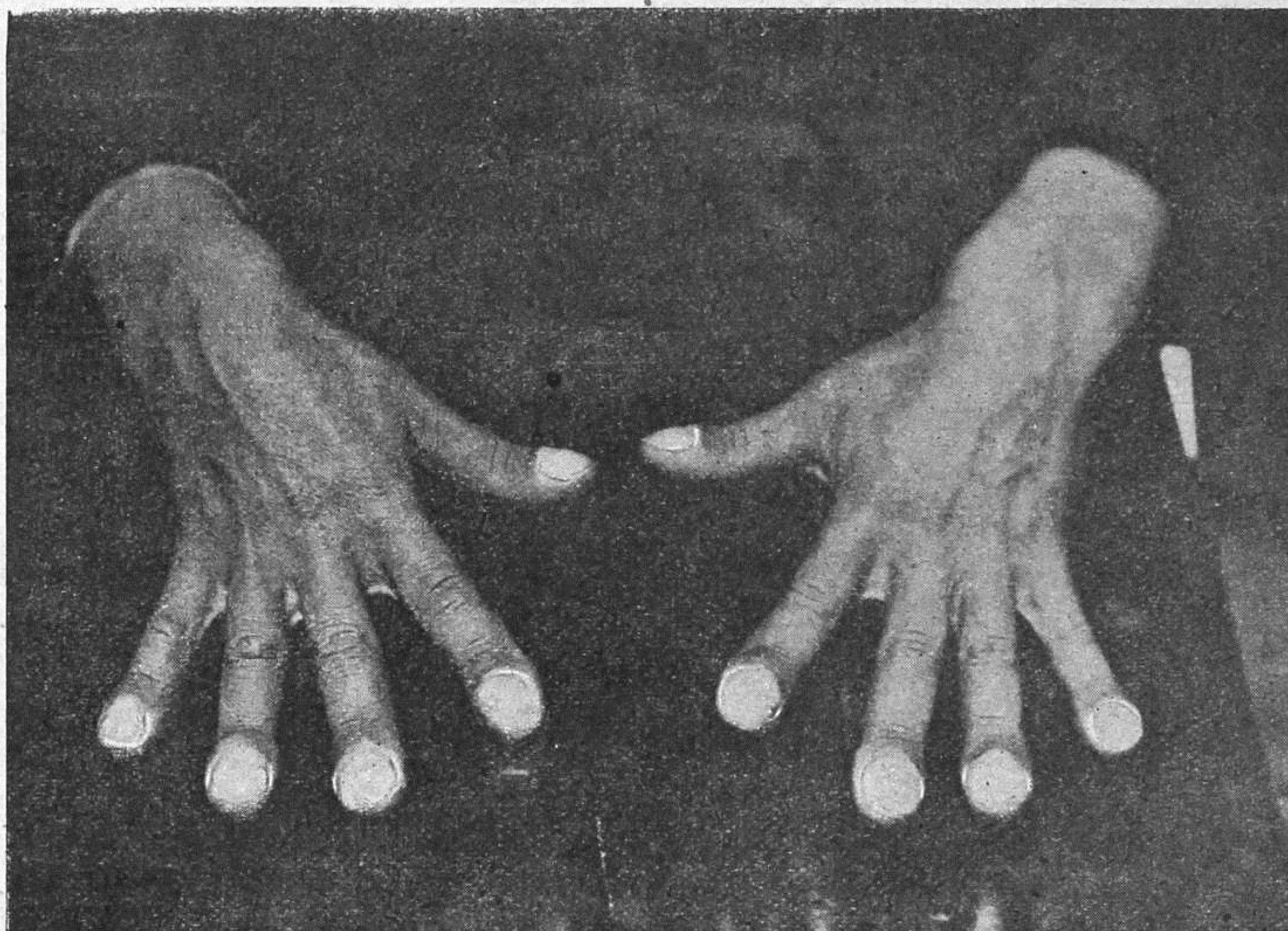


Fig. n. 1.

l'aspetto edematoso andavano assumendo nelle falangi la deformazione che ora si osserva. Peraltro non procurando questa all'infermo eccessivi disturbi riprese in seguito il servizio militare. Attualmente egli accusa senso d'intorpidimento nelle mani nelle giornate di freddo, accompagnato da difficoltà nei movimenti delicati, e da debolezza delle dita. Questi disturbi, in grado minore, accusa anche nei piedi. Tanto le mani che i piedi se sono protetti dall'aria ambiente divengono sede di sudore profuso e si ricoprono di goccioline minute.

Esame somatico generale (ottobre 1919). — All'infuori delle alterazioni delle quali si terrà parola lo sviluppo scheletrico e muscolare è regolare. Sanguificazione buona. Negli organi toracici e addominali nulla di patologico. Nulla a carico degli organi genitali. Urine normali.

Esame neurologico. — Oculomozione normale. Integri i movimenti dei muscoli innervati dal VII e dal XII. Nulla a carico dei muscoli del collo e del tronco.

Arti superiori. — Colpisce a prima vista la speciale deformazione di cui sono sede le ultime falangi delle dita. Queste hanno assunto un particolare aspetto che ricorda del tutto le così dette «dita a bacchetta di tamburo». È da notare peraltro come non il dito *in toto* abbia un aspetto cilindrico, ma piuttosto l'alterazione è a carico dell'ultima falange; nella prima e nella seconda il profilo delle dita è pressochè normale. Inoltre la speciale deformazione non è caratterizzata da una perfetta simmetria. Infatti la circonferenza massima della prima falange dell'indice destro è di 8 centimetri, a sinistra 7, quella del pollice destro è di centimetri 9 ½, del sinistro 10, quella del medio di destra è 9, del medio di sinistra è 8, dell'anulare destro è 7, dell'anulare sinistro è 7 ½. Le unghie sono evidentemente distrofiche. Il colorito della cute nelle mani è per lo più rossastro, appena sono esposte all'aria divengono rossobluastre; se sono per brevi istanti protette dall'aria ambiente, invitando il paziente a tenerle in tasca o a coprirle con un guanto, divengono subito sede di profuso sudore, che le ricopre di minute goccioline fino all'altezza del polso.

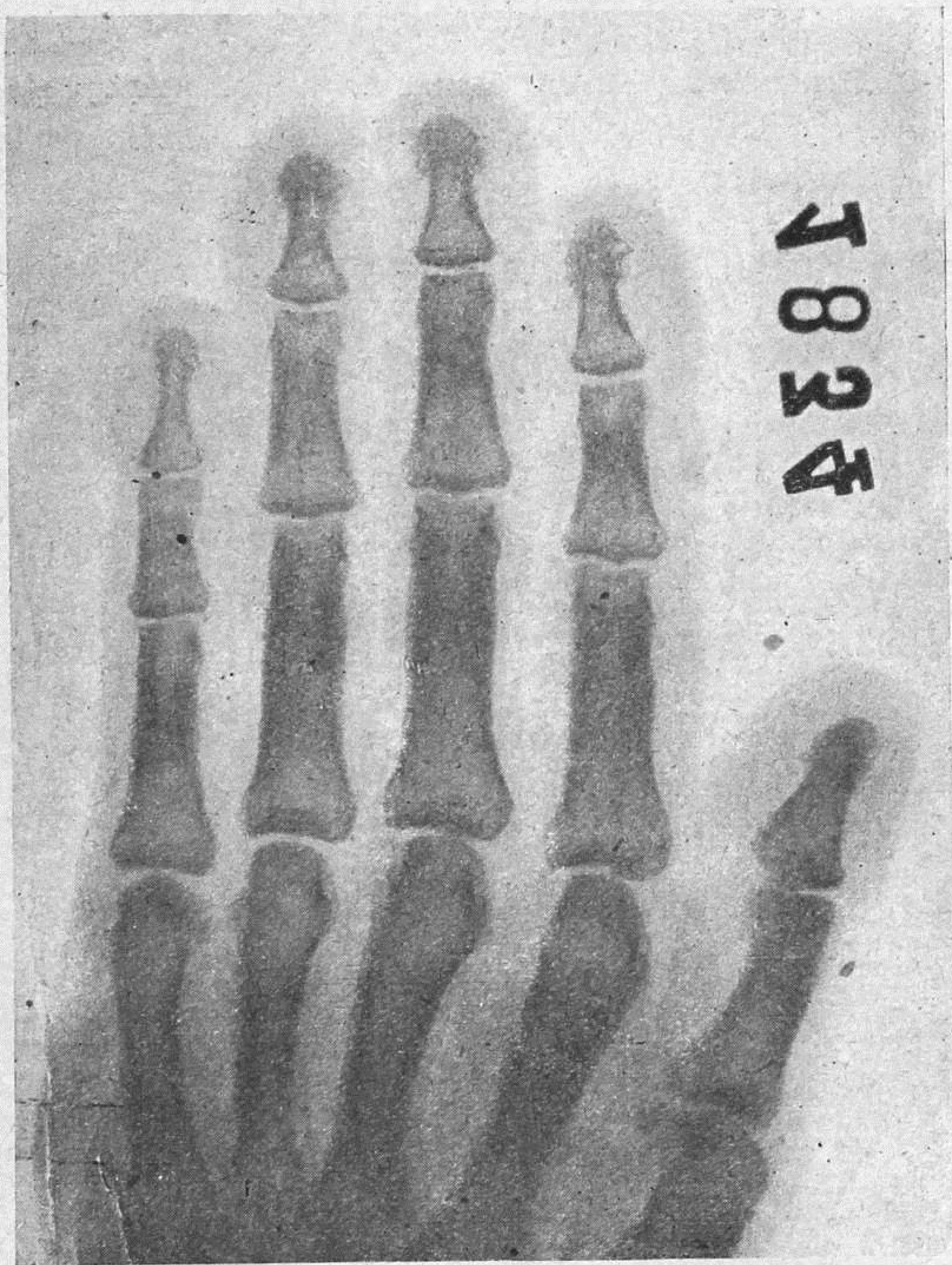


Fig. n. 2 — Mano destra.

I movimenti passivi ed attivi negli arti superiori sono tutti possibili e completi dai più semplici ai più complessi. Si nota soltanto una certa lentezza nei movimenti delle dita più delicati, in quelli sopratutto affidati alle piccole falangi, così ad esempio infilare un bottone in una piccola asola, mettersi il colletto, fare il nodo della cravatta e simili. Questa difficoltà è un poco più palese quando le mani sono fredde, ma diminuisce appena vengono riscaldate. In ogni modo tutte le varie prove cui il paziente fu assoggettato anche se in principio apparvero di difficile esecuzione dopo qualche tentativo riuscirono tutte.

Arti inferiori. — La deformazione così accentuata negli arti superiori è

appena accennata negli inferiori. Certo le ultime falangi sono ingrandite nel senso laterale. La cute che riveste i piedi è rossastra, suda profusamente con grande facilità. La motilità passiva e attiva è normale. La deambulazione è normale.

Riflessi. — Plantari-presenti, alluci plantari; achilei-presenti; rotulei-presenti; addominali, epigastrici-presenti; tendinei superiori-deboli; faringeo-presente; iridi-eguali, ben reagenti alla luce e all'accomodazione; congiuntivale, corneale-presente e vivace.

Sensibilità. — Ad eccezione di quanto fu rilevato nei segmenti distali degli arti superiori ed inferiori le varie modalità di sensazione sono normalmente percepite nei vari territori cutanei.

Mano destra. — Il pennello è normalmente percepito come sensazione tattile fino ad una linea che passa all'incirca per la linea articolare falangino-

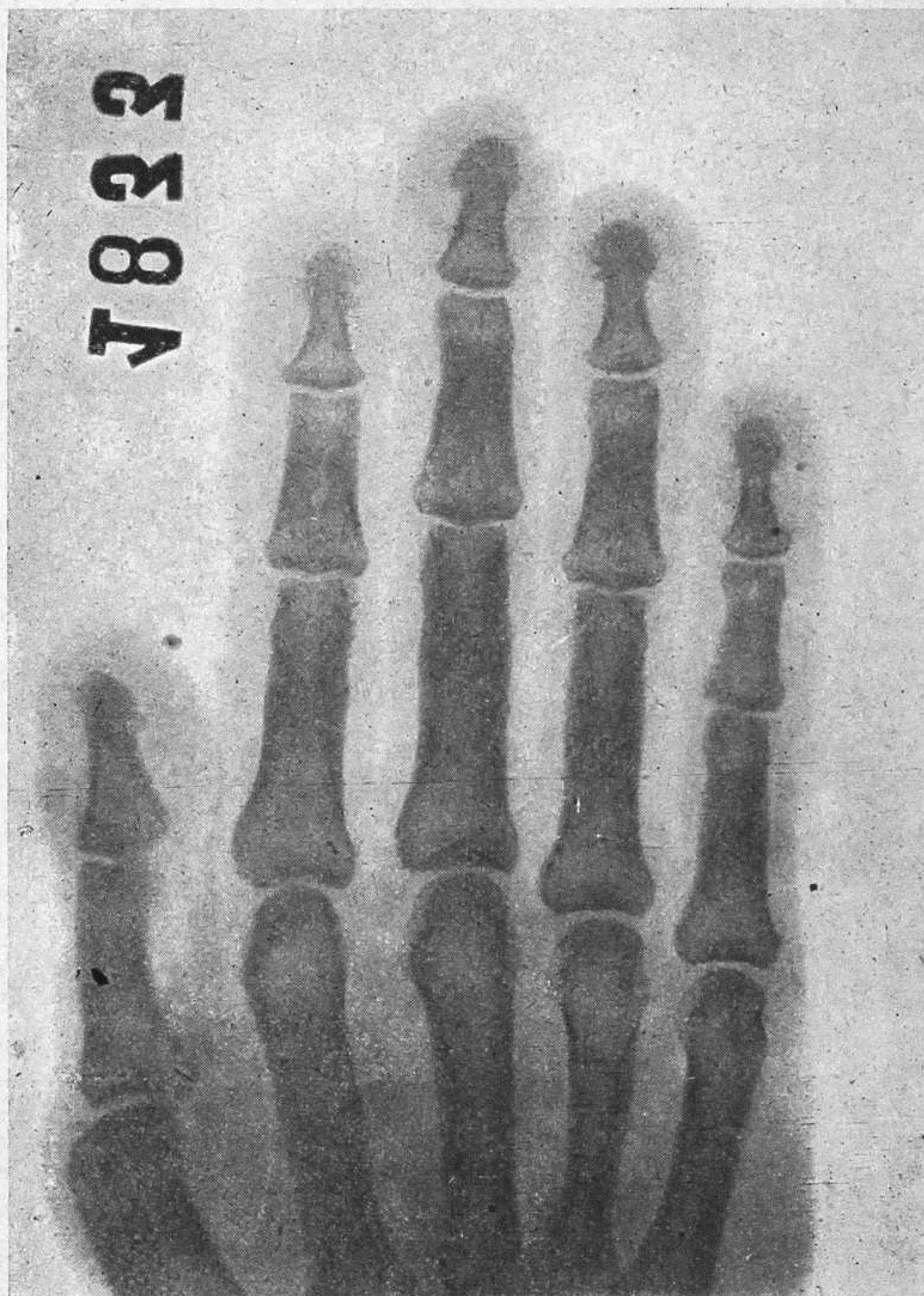


Fig. n. 3 — Mano sinistra.

falangetta, meno bene nella parte centrale del polpastrello, non è affatto percepita nel segmento più distale della falangetta, specie nello spazio sottoungueale. Tale disturbo è meno accentuato nel lato dorsale che in quello volare. La puntura con uno spillo è ben percepita nelle prime e seconde falangi, meno bene nelle terze. Spesso si notano incertezze ed errori di riferimento circa il punto stimolato. La sensibilità termica segue perfettamente il modo di comportarsi di quella tattile.

Mano sinistra. — Si notano fatti pressochè identici a quelli notati per la destra, solo in grado alquanto minore, sono un poco più rimarchevoli nel 1°, 2° e 3° dito, meno nel 4° e 5°. Nei piedi si nota una lieve ipofia e ipoestesia nel segmento più distale delle dita e qualche incertezza nei riferimenti dei punti

stimolati, talora qualche ritardo nel tempo di reazione. La compressione dei tronchi nervosi periferici non è dolorosa se si eccettua quella del mediano destro che è alquanto molesta se viene praticata al polso.

Non dolorosa la compressione delle spine e delle docce vertebrali.

Sensibilità specifica. — Udito, normale; rinne normale; Weber non lateralizzato. Vista, *visus* eguale ad uno da ambo i lati, senza correzione. Non discromatopsie, campo visivo normale. Gusto, normale. Odorato, normale.

Esami speciali. — W. R. negativa nel sangue.

Per rifiuto del paziente non fu possibile praticare la puntura lombare.

Esame elettrico. — Lievi disturbi quantitativi di eccitabilità elettrica a carico del mediano sinistro, che presenta una lieve «ipo» galvano faradica rispetto a quello di destra. Sui muscoli tenari di sinistra lieve «ipo», contrazioni meno pronte che a sinistra.

Esami radiografici:

Mano sinistra (vedi figura n. 3). — Le falangi, specie del medio e dell'anulare presentano una certa tendenza alla forma cilindrica e questo per ispessimento sopratutto della parte corticale delle falangi stesse. Anche le falangine appaiono più ispessite del normale.

Mano destra (vedi figura n. 2). — Si ripete eguale referto in modo meno evidente.

Piede destro. — Il primo metatarso presenta la medesima tendenza ad assumere un aspetto cilindrico.

Piede sinistro. — Si ripete il medesimo referto.

EPICRISI.

Si tratta nel caso descritto di interpretare la speciale alterazione delle dita sia negli arti superiori che negli inferiori.

L'ipotesi di un'alterazione congenita deve essere scartata per la testimonianza dell'infermo e per il fatto che non sarebbe sfuggita alla visita medica di arruolamento.

L'anamnesi parla della sofferta congelazione ma non si può a priori stabilire questo legame di causa ad effetto in quanto potrebbe trattarsi di altro processo morboso che si fosse svolto durante il periodo nel quale gli arti erano congelati.

La pratica insegna che deformazioni simili possono presentarsi in speciali malattie dell'apparato respiratorio e cardiaco ad andamento cronico, ma di questo non può trattarsi nel caso in esame ove tutti gli organi toracici nulla presentano di anormale.

Caratteristica è pure la deformazione delle dita a bacchetta di tamburo in una malattia organica del sistema nervoso centrale: la siringomielia. Anche quest'affezione non può essere invocata nel nostro caso, in quanto nessun altro sintomo parla per la formazione di una cavità midollare. I lievi disturbi della sensibilità presentati dall'infermo hanno un tipo di distribuzione squisitamente periferico, non vanno al di là delle zone più in diretto rapporto con il disturbo trofico descritto, e tanto meno v'è accenno alla caratteristica dissociazione della sensibilità che è appannaggio della siringomielia.

Quindi così ristretto il campo delle possibilità, non si può non pensare a un disturbo trofico dei tegumenti delle falangi, esito della congelazione.

Se però è facile giungere al criterio clinico del caso descritto non lo è altrettanto il ricercare la lesione anatomica base della distrofia. Naturalmente il pensiero corre al sistema nervoso. Se questo non può essere chiamato in causa per lesioni organiche centrali, dovendole escludere per la mancanza di qualunque sintomo corrispondente, non possiamo non ammettere un interessamento del periferico. È nota l'insorgenza di nevriti e di disturbi trofici vari da nevrite per l'azione sui nervi della lunga esposizione al freddo e specie al freddo umido (1) ed è pure assodato che nei fenomeni della congelazione (2) solo una parte dei sintomi può essere spiegata con l'azione diretta del freddo sui tessuti. Specie nelle congelazioni di 1° e 2° grado, là dove non si giunge cioè alla necrosi dei tessuti, i disturbi vasomotorî non possono spiegare alterazioni profonde, definitive, che talora anzi progrediscono anche quando è cessata l'azione-stimolo e quando con le opportune cure si è intervenuti a far cessare il disturbo vasomotorio base delle varie alterazioni trofiche.

Così nel caso in esame nel quale la congelazione non fu grave (20-30 giorni di cure ospedaliere) perchè il disturbo trofico a carico delle ultime falangi non regredì, ma rimase allo *statu quo?* Il fenomeno trova riscontro in quanto succede per la congelazione nelle ossa, dove, anche cessando la causa-stimolo e intervenendo a tempo con la cura, mentre i tegumenti guariscono, nel tessuto di sostegno continua a progredire la scalcificazione o a rimanere indefinitamente stazionaria. Ciò fa pensare ovviamente che il distrofismo osseo sia di natura neurotrofica ed indipendente dal rallentamento della corrente sanguigna, da fenomeni di stasi, e dalla inazione della parte. E si ammette oggi da tutti che sia il simpatico ad avere una rilevante parte nella genesi di tali disturbi trofici. Certo il reticolo simpatico perivascolare deve essere molto disturbato dalle alterate condizioni del circolo (*stasi*); ed è pur vero che nella sindrome clinica da congelamento domina il carattere delle lesioni dell'apparecchio nervoso simpatico (Trocello). Si hanno infatti, quasi sempre, dolori spontanei distali, violenti, urenti, a crisi parossistiche, all'inizio sincroni al polso, anestesia dolorosa, disturbi della sensibilità provocati da dolore e non da paresi, edemi, pelle pallida e cianotica, oppure eritematosa, liscia, lucente, con flittene, ecc. E un'altra prova che l'osteo-atrofia da congelazione non sia legata al solo disturbo di circolo si ha nel fatto che quasi mai la scalcificazione è proporzionale al disturbo di circolo.

Esaminando ora attentamente il nostro caso, vediamo anzitutto come vi furono segni indubbi di neurite a carico del mediano, di quel nervo cioè che più frequentemente presenta sindromi distrofiche a tipo simpatico appunto perchè è il nervo che possiede un numero maggiore di fibre simpatiche, donde fenomeni e sindromi irritative di tipo simpatico più gravi e più persistenti (lesioni del mediano e causalgia) (3). Ed infatti la sindrome distrofica del nostro pa-

(1) Mingazzini e Alessandri. *Sindrome acuta di Raynaud associata a paralisi delle estremità.* Il Policlinico, Sezione Medica, 1915, n. 10.

(2) Trocello. Lavoro già citato e annessa bibliografia.

(3) Francesco Sabatucci. *Sindrome a tipo «Morbo di Raynaud» di origine traumatica.* Policlinico (Sezione Pratica), 1919.

ziente era largamente accompagnata da disturbi simpatici. Dopo un così lungo lasso di tempo (3 anni) persistevano fenomeni vasomotori accentuatissimi tanto che la mano era abitualmente fredda, cianotica, e bastava — al contrario — che il paziente la tenesse coperta pochi momenti per vederla madida di sudore. Un fatto però urta contro la pratica e forma quindi l'interesse del caso in esame ed è che i vari disturbi trofici dovuti alla congelazione e legati al meccanismo riflesso neurotrofico sono caratterizzati generalmente dall'atrofia. Nel caso nostro è successo tutto l'opposto, e tanto più ciò è manifesto proprio nel tessuto osseo nel quale invece per la congelazione l'atrofia domina costante. Un esame attento delle positive radiografiche mostra come alcune delle falangi abbiano assunto un aspetto addirittura cilindrico per addensamento iperproduttivo della corticale. Perchè ciò? Nessuna delle ipotesi che in modo più attendibile si potrebbero formulare ci autorizza alla spiegazione. Forse il simpatico può con il medesimo meccanismo determinare reazioni diverse? o sono i tessuti che possono reagire diversamente? o speciali disposizioni dell'intero organismo possono determinare il vario comportamento? o si può avere azione diversa e diversa reazione a seconda che il simpatico sia irritato o ipotonico?

Questa ultima ipotesi mi sembra si debba senz'altro scartare perchè anche nella causalgia che può essere interpretata come il tipico stato irritativo del simpatico (secondo Leriche una vera neurite simpatica) anche lì dominano i fenomeni della atrofia ossea (decalcificazione).

Solo una più intima conoscenza dei meccanismi in rapporto col simpatico, e delle relazioni normali e patologiche, fra simpatico e sistema nervoso centrale e periferico, fra simpatico e tessuti, potrà chiarire la patogenesi dei fatti clinicamente descritti.

II.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Genova
diretto dal Sen. prof. E. Maragliano

Valore semiologico del riflesso radio-estensore

per il dott. C. Pastine, libero docente di neuropatologia.

In condizioni normali, percuotendo col martello da riflessi sull'apofisi stiloide del radio o sull'estremità inferiore del margine radiale esterno si provoca, com'è noto, un movimento di flessione dell'avambraccio sul braccio, a cui può associarsi, quando la reflettività osteo-tendinea è aumentata, una flessione più o meno pronunciata delle dita della mano. E' questo il comune riflesso radiale o periosteo-radiale. Se però, invece di percuotere nei punti indicati, si percuote più in alto, lungo la metà superiore del margine esterno del radio, si provoca ancora la flessione dell'avambraccio, ma in più si determina un'*estensione più o meno accentuata della mano*. Questo riflesso da

me recentemente descritto (*Sul riflesso periosteo-radiale e sue modificazioni nelle paralisi periferiche*, in « Quaderni di Psichiatria », 1920, n. 3-4), può essere chiamato *radio-estensore*. Esso è costante o pressochè costante in condizioni fisiologiche e può essere aggiunto per conseguenza ai principali riflessi tendinei od osteo-tendinei che si è soliti ricercare agli **arti superiori**: tricipitale, radiale, radio-pronatore, cubito-pronatore. La percussione in questo caso avviene verosimilmente sull'osso sottostante e sui tendini dei due muscoli radiali, estensori della mano. Se la reflettività osteo-tendinea è un po' vivace od esagerata lo stesso movimento, estensione della mano, od un accenno del medesimo, si produce per lo più anche portando più in basso la percussione, sulla parte inferiore del radio, ma il punto reflessogeno di elezione è sempre quello accennato, la metà superiore del margine esterno di tale osso e specialmente fra il terzo superiore ed il terzo medio.

Nella *paralisi del nervo cubitale* il riflesso radio-estensore non si modifica di solito e ciò per ovvie ragioni anatomo-fisiologiche.

Nella *paralisi del nervo mediano* la percussione provoca un'*estensione della mano più spiccata che dal lato sano* e contemporaneamente e quasi costantemente una *supinazione più o meno netta dell'avambraccio e della mano*. Perchè ciò avvenga occorre però che il nervo sia leso a monte delle sue diramazioni periferiche, non al di sotto cioè della piega del gomito. La paralisi o l'ipofunzionalità dei muscoli palmari e flessori spiega il rafforzamento dell'estensione della mano, per il sopravvento che prendono, in queste condizioni, i muscoli estensori, innervati dal radiale; la paralisi o l'ipofunzionalità dei muscoli pronatore rotondo e pronatore quadrato spiega l'inconsueto movimento di supinazione, per il predominio incontrastato del muscolo corto supinatore (il vero muscolo supinatore), innervato anch'esso dal radiale. S'intende che la mobilità passiva dev'essere libera, non ostacolata cioè da retrazioni tendinee o muscolo-tendinee, da contratture, da alterazioni o deformazioni ossee, da lesioni articolari.

Nella *paralisi motoria del nervo muscolo-cutaneo* risulta abolito o diminuito il comune riflesso radiale, poichè scompare l'azione di vari muscoli importanti della flessione dell'avambraccio (non rimane che quella del muscolo lungo supinatore) ed *il riflesso radio-estensore è conservato*.

Nella *paralisi del nervo radiale* si ha *l'abolizione del riflesso radio-estensore*. Nella semplice paresi esso può essere soltanto diminuito, indebolito, ciò che risulta dal confronto col lato opposto. Percuotendo sul margine radiale, sia in alto, sia in basso, nella paralisi non si provoca che la flessione dell'avambraccio, associata o no alla flessione della mano e delle dita. Anche qui occorre che la lesione sia alta, che interessi il nervo radiale alla parte inferiore del plesso brachiale o al braccio od all'estremità superiore dell'avambraccio, prima che da esso si distacchino i rami destinati ai muscoli estensori della mano e delle dita.

La scomparsa funzionale di questi muscoli e la conservazione dei muscoli flessori dell'avambraccio, eventualmente anche il predominio dei muscoli antagonistici flessori della mano e delle dita, innervati dal mediano, sono le ragioni evidenti del fatto.

Nella *sindrome radicolare superiore* (Duchenne-Erb) da lesione parziale del plesso brachiale la percussione del radio non dà la flessione dell'avambraccio, perchè sono lese le radici cervicali V e VI, di cui è tributaria l'innervazione dei muscoli bicipite, brachiale anteriore e lungo supinatore, ma provoca *l'estensione della mano,* perchè è integra la VII radice che provvede all'innervazione dei muscoli della faccia dorsale dell'avambraccio. Di solito in questo caso il riflesso radio-estensore è l'unico riflesso presente alla percussione suddetta. Se anch'esso scompare vuol dire che la lesione oltre alle radici V e VI interessa anche la VII. Altre volte, quando la rimanente reflettività è aumentata, si può avere contemporaneamente la flessione più o meno spiccata delle dita. Quest'ultimo fenomeno, associato all'abolizione del comune riflesso radiale (flessione dell'avambraccio), costituisce la dissociazione di tale riflesso segnalata da Babinski (Société médicale des hôpitaux de Paris, 14 ottobre 1910). Esso sta ad indicare l'integrità delle radici inferiori del plesso brachiale, VIII cervicale e I dorsale, dalle quali originano le fibre nervose motorie che attraversano la radice interna del nervo mediano e raggiungono i muscoli flessori delle dita.

Nella *sindrome radicolare media* (VII C.), per le ragioni accennate, *il riflesso radio-estensore è abolito* (oltre al riflesso tricipitale), mentre è conservato quello radiale comune.

Nella *sindrome radicolare inferiore* (Aran-Duchenne-Déjerine-Klumpke), essendo integre le radici cervicali V, VI, VII e lese l'VIII C. e la I D., sono conservate alla percussione del radio sia la flessione dell'avambraccio, sia *l'estensione della mano*. In questo caso non si osserva mai la flessione delle dita.

Tutte queste, bisogna dirlo, sono indicazioni schematiche. Si deve ricordare che le alterazioni del plesso brachiale non sono sempre così semplici; che, data la complessità anatomica del plesso stesso e la possibilità di differenze individuali nella sua intricata costituzione, i risultati d'ogni esame semiologico variano non solo a seconda della sede della lesione, ma possono variare anche da un soggetto all'altro. Le sindromi descritte, superiore, media ed inferiore, sono tanto più pure, tanto meglio caratterizzate, quanto più la lesione è alta in prossimità della colonna vertebrale, all'inizio delle radici, nei segmenti midollari stessi. La ricerca però del riflesso radio-estensore, insieme con quella degli altri riflessi, riesce sempre utile, come segno di localizzazione. La sua permanenza o la sua scomparsa, come la permanenza e la scomparsa del riflesso tricipitale, significano l'esclusione o la partecipazione della VII radice cervicale al processo morboso. Oltre che nelle lesioni del plesso brachiale, esso può essere ricercato nella tabe superiore, quando si voglia precisare quali sono le radici cervicali compromesse, nella siringomielia, nei vari processi meningo-radicolari cervicali, primitivi o secondari ad alterazioni vertebrali (lussazioni, fratture, morbo di Pott, osteo-artrite, ecc.), nelle affezioni dello stesso midollo cervicale, sopratutto nei casi di tumori, in cui si sa quanto sia necessario, indispensabile, stabilire con la maggiore esattezza possibile la sede del neoplasma agli scopi di un eventuale intervento chirurgico.

III.

Ospedale Maggiore di S. Giovanni e della Città di Torino
Sezione medica diretta dal prof. L. Fornaca

Contributo allo studio delle lesioni del talamo ottico

pei dottori G. Malan, aiuto della Sezione, e A. Civalleri,
libero docente di anatomia.

La sintomatologia delle lesioni del talamo ottico, molto varia e complessa, non è al giorno di oggi del tutto nota, come poco nota e non del tutto chiare sono la fisiologia e la fisiopatologia di questo importante nucleo encefalico.

I reperti fin qui ottenuti colle ricerche sperimentali e colle osservazioni cliniche, delle quali un numero discreto è anche corredato dei reperti anatomopatologici sono disparati e talora anche contradditori, il che certamente è dovuto alle serie difficoltà che dal lato sperimentale si incontrano per aggredire l'organo, situato profondamente tra gli emisferi cerebrali ed al fatto che, dati gli intimi rapporti che il talamo contrae con altri importanti nuclei e fasci di fibre nervose, i processi morbosi che lo colpiscono molto facilmente possono estendersi a questi ultimi o semplicemente far sentire su di essi la loro influenza, dando luogo così a sindromi non più pure ed assolute.

Noi non troviamo opportuno di riportare qui le varie teorie che furono formulate sulle funzioni del talamo ottico e neppure di riassumere la sintomatologia, cui, secondo le osservazioni cliniche e sperimentali eseguite, darebbero origine le lesioni di questo ganglio.

Nei trattati più recenti di anatomia e di fisiologia ed in quelli di semeiotica, di patologia e clinica del sistema nervoso, queste questioni sono tutte più o meno diffusamente trattate; d'altro lato esistono già delle riviste e dei lavori speciali nei quali è diligentemente raccolta e discussa la bibliografia dell'argomento (Roussy, Mingazzini, Piazza, D'Abundo, ecc.).

Ci limiteremo quindi a ricordare che, dal complesso delle varie osservazioni fin qui note, risulta come il talamo ottico forse non goda in ciascuna delle parti di cui è costituito degli stessi attributi funzionali, ma che, al contrario, i vari nuclei di cui risulta formato abbiano funzioni proprie se non del tutto indipendenti le une dalle altre e che di conseguenza essi diversamente rispondano all'azione di eventuali processi morbosi che li possono colpire.

Questi fatti forse potranno essere meglio dimostrati in seguito quando più numerose saranno le ricerche condotte in tal senso. È ovvio quindi come torni utile che vengano sempre diligentemente studiati e discussi tutti quei casi di lesioni del talamo che eventualmente possono presentarsi, sia in clinica che al tavolo anatomico. E perchè a noi appunto in questi ultimi tempi è toccata l'occasione di seguire uno di questi casi, abbiamo creduto opportuno di farne argomento di ricerche, i cui risultati consideriamo nella presente nota.

Esporremo dapprima la storia clinica del caso colla descrizione del reperto anatomo patologico ottenuto, ad essi faremo seguire quelle considerazioni che, paragonate con quelle di altri autori sullo stesso argomento, meglio serviranno ad illustrarlo.

***

Nella notte dal 31 agosto al 1° settembre dello scorso anno veniva trasportato di urgenza all'Ospedale S. Giovanni e ricoverato nella Sezione diretta dal prof. Fornaca, certo P. V. di anni 52, di professione cocchiere, celibe, che poche ore prima a letto era stato improvvisamente colpito da gravi disturbi motori a carico degli arti del lato sinistro.

Il primo esame del paziente fu da noi praticato nella mattina stessa del 1° settembre; da questo esame risultò quanto segue: individuo di costituzione normale e perfettamente cosciente, che, senza disturbi nella funzione e nel linguaggio, risponde correttamente alle varie domande che gli sono rivolte. Tiene decubito dorsale ed è trattenuto da appositi mezzi di costrizione che gli immobilizzano in modo speciale gli arti di sinistra.

Dall'anamnesi raccolta dallo stesso paziente, si viene a sapere che suo padre è morto in tarda età, in seguito a cardiopatia, che ha perduto la madre a 60 anni per un ictus e che non ha più parenti. Non ha altro nel gentilizio. Egli sofferse vaiolo a 17 anni, fu contagiato da blenorragia ed ulcera molle a 22, e fu colpito da infezione intestinale, forse ileotifo, a 25 anni. Fu sempre ed è tuttora forte bevitore e fumatore. Sette anni or sono lo incolse un ictus leggiero, con conseguente paresi della mano destra, dal quale sarebbe guarito in breve e senza postumi, in seguito a semplici cure elettriche. Da allora però egli cominciò a notare facile esauribilità ed affanno e talora anche edemi ai malleoli; ma per questi disturbi egli non ricorse mai al consiglio di medici e potè continuare ininterrottamente nel suo lavoro di cocchiere pubblico.

Nella notte del 31 agosto, rincasato dalle sue occupazioni, appena postosi a letto, senza fenomeni premonitori, senza perdita di coscienza, notò improvvisamente l'insorgere nei suoi due arti di sinistra di scosse e di violenti e disordinati movimenti involontari, contro i quali egli non poteva in alcun modo lottare; movimenti che solo tratto tratto gli davano tregua per tosto ricominciare, forse più violenti e più frequenti di prima. Coll'aiuto dell'arto sano riusciva talora a frenare i movimenti dell'arto superiore sinistro, mentre invece era costretto a lasciare libero l'arto inferiore. In tal modo, urtando violentemente con quest'arto, si era prodotto delle ecchimosi e delle contusioni tuttora visibili sull'arto stesso.

Coll'esame somatico si riscontra un colorito rosso un po' soffuso al viso del paziente, normale invece è quello del resto della cute e delle mucose visibili. Non esiste asimmetria facciale, l'apertura delle rime palpebrali e della bocca si compie normalmente, non si ha alcun accenno di paralisi o di paresi nei muscoli mimici della faccia, non tremori nè contrazioni fibrillari o spasmi negli stessi. I bulbi oculari appaiono normali, l'A. non accusa disturbi visivi, non vi è strabismo, non nistagmo nè statico nè dinamico. Le pupille sono leggermente disuguali, la sinistra è più piccola della destra, esse reagiscono pigramente alla luce ed all'accomodamento.

Non si riscontrano disturbi a carico dell'olfatto, del gusto e dell'udito. La lingua è sporta diritta e non tremula.

I movimenti attivi e passivi del capo e del collo sono tutti liberi e normali.

Tolti al paziente i mezzi di contenzione per poter ulteriormente procedere nell'esame, compaiono tosto i movimenti abnormi da cui è affetto, movimenti che, prima contenuti, si manifestavano tuttavia con scosse e sussulti di tutta la metà sinistra del corpo dell'ammalato. Questi movimenti sono talmente complessi ed incoordinati, che la loro dettagliata descrizione è molto difficile. Nell'arto superiore le dita della mano accollate le une alle altre eseguiscono incessantemente movimenti di flessione e di estensione, ora ripidi e violenti, ora invece tardi e quasi vermicolari; la mano passa successivamente dalla

estensione alla flessione, eseguendo pure continui movimenti di circonduzione. A questi vari movimenti se ne aggiungono degli altri incessanti di flessione e di estensione dell'avambraccio sul braccio, ed altri ancora più complessi nell'articolazione della spalla, cosicchè tratto tratto l'intiero arto viene disordinatamente lanciato nelle varie direzioni.

Gli stessi fenomeni, e si può dire, colla stessa modalità si ripetono nel corrispondente arto inferiore di sinistra.

Tutti questi movimenti diminuiscono lievemente, ma non cessano sotto la influenza della volontà e dell'attenzione del paziente; dopo brevi istanti però essi riprendono l'intensità primitiva.

Nei corrispondenti arti di destra la motilità attiva e passiva è al contrario completamente normale ed anche la forza muscolare, ad onta della pregressa paresi, non è affatto diminuita.

L'esame dei riflessi tendinei, normali a destra mette in evidenza una leggiera accentuazione nei riflessi rotuleo ed olecranico di sinistra; per le condizioni dell'ammalato non è possibile il valutare bene le condizioni del riflesso achilleo di questo lato, non è presente il fenomeno di Babinski.

Le varie sensibilità tattile, dolorifica, termica, sono assolutamente normali, non è possibile saggiare il senso stereognostico, perchè il paziente è nell'impossibilità di tenere nella mano qualsiasi oggetto, che, pei movimenti continui delle dita, sfugge immediatamente

Normali sono i riflessi cutanei, cremasterici, addominali ed epigastrici.

L'esame degli organi toraco-addominali è negativo, fatta eccezione del cuore la cui area alla percussione si dimostra leggermente più estesa verso sinistra. All'ascoltazione i toni cardiaci sono un po' scuri, il secondo però in corrispondenza del focolaio aortico è netto e squillante.

La temperatura ascellare è di 37°.1, il polso di 68, la pressione non venne presa.

Nel periodo di degenza, e cioè dal 1° settembre al 6 le condizioni dell'infermo si andarono man mano aggravando malgrado vari tentativi di cura istituiti. Nella giornata del 2 la coscienza è sempre integra; il paziente non accusa sensazioni speciali, si lagna solo della molestia che gli danno le scosse ed i movimenti correiformi, che si susseguono violenti ed invariati. Una puntura lombare eseguita in questo giorno non dà esito a liquido. La stessa puntura si ripete nel giorno successivo con un ago di calibro maggiore, e si ottiene da essa un liquido torbido, leggermente sanguigno, che esce sotto scarsa pressione. Il liquido dà reazione di Nonne positiva e all'esame citodiagnostico si riscontrano dei globuli rossi e numerosi leucociti quasi tutti polinucleati; non si scorgono microorganismi. Le condizioni del paziente si aggravano quantunque la coscienza si mantenga integra, egli è più prostrato e si assopisce facilmente. Incominciano inoltre le perdite involontarie di feci e di urine. L'esame di queste ultime dà reazione acida, densità 1021, colorito rossastro, senza traccia di albumina e di zucchero. La temperatura che alla mattina è di 37°.9, alla sera sale a 38°.8.

Nella giornata del 4 la temperatura si è riabbassata e raggiunge un massimo di 37°.8 verso sera, nel resto le condizioni sono come quelle del giorno precedente, è solo ancora aumentata la prostrazione dell'infermo.

Di fronte a questo stato di cose, visti inutili i vari mezzi terapeutici posti in uso e quantunque uno di noi (Civalleri) avesse avanzato l'ipotesi che la sintomatologia del paziente dovesse molto probabilmente dipendere da una lesione talamica, e che quindi di nessun giovamento sarebbe stato un intervento operativo, si decide di sottoporre l'infermo, che accolse volentieri ed anzi insistè pur di essere sollevato dalle sue gravi condizioni, ad un intervento esplorativo. L'intervento poteva del resto essere giustificato dai caratteri del liquido cerebro spinale e dalla stessa presenza dei movimenti coreici, che, quantunque insorti improvvisamente, potevano anche essere dovuti ad un'irritazione del mantello cerebrale.

La craniectomia fu praticata nella stessa giornata in cloronarcosi dal professore Fantino, chirurgo primario dell'Ospedale. Aperto il cranio colla solita tecnica, in corrispondenza della zona rolandica di destra, si pone allo scoperto

la dura. Questa appare del tutto normale. Attraverso di essa si praticano diverse punture esplorative che riescono del tutto negative. Il chirurgo non crede opportuno di intervenire ulteriormente.

Durante tutta la giornata dell'atto operativo e nella seguente le condizioni dell'ammalato andarono sempre peggiorando, quantunque i movimenti coreici fossero assai diminuiti per intensità e frequenza, specialmente nell'arto superiore. Continuò il sopore, continuò la perdita involontaria delle feci e delle urine. La temperatura oscillò sui 38° ascellari, finchè nella notte dal 5 al 6 sopravvenne la morte.

Autopsia. — Fu eseguita 24 ore dopo la morte.

Per quanto riguarda i visceri toracici addominali, si riscontra che il cuore è leggermente aumentato di volume con pareti ispessite ed ipertropiche; l'aorta è leggermente ectasica ed ateromatosa. Gli altri organi non presentano alterazioni macroscopicamente visibili.

Aperto il cranio si notano aderenze della dura madre in corrispondenza della soluzione di continuo prodotta colla craniectomia, queste aderenze si staccano facilmente. Esportato l'encefalo la pia meninge appare normale, essa è facilmente svolgibile dalle sottostanti circonvoluzioni, che macroscopicamente non presentano alterazioni e non sono iperemiche. Le arterie della base sono ateromasiche.

Coi soliti tagli si pongono in evidenza i ventricoli ed i gangli cerebrali. Sollevato il corpo calloso col trigono e colla tela coreidea del III ventricolo, si trovano traccie di pus in quest'ultimo, traccie di pus che esistono pure nei ventricoli laterali. Inoltre sulla superficie dorsale dei due talami ottici si riscontrano delle lesioni da rammollimento di data antica e recente. Sulla superficie dorsale del talamo di destra nel punto di unione del suo terzo anteriore col terzo medio la lesione è rappresentata da un vero spappolamento della sostanza nervosa, che dallo strato zonale si approfonda nell'organo ed il cui modo di comportarsi si può meglio seguire nei tagli frontali praticati attraverso all'encefalo. In questi tagli condotti dall'avanti all'indietro a partire da un piano passante subito al davanti del tubercolo anteriore del talamo fino alla regione posta immediatamente dietro al pulvinar, non si riscontrano lesioni negli altri gangli cerebrali, nè nella capsula interna. Integri assolutamente sono il corpo striato ed il nucleo lenticolare nelle sue varie formazioni.

La lesione del talamo comincia ad apparire in un taglio condotto ad un cent. circa posteriormente al suo tubercolo anteriore, nei tagli successivi si vede che essa interessa in profondità l'organo per circa mezzo centimetro e si estende specialmente verso la sua superficie mediale. La si può seguire in senso antero posteriore, fino circa all'unione del terzo anteriore col terzo medio dell'organo stesso.

Questo spappolamento di sostanza nervosa spicca sul resto pel suo colorito roseo grigiastro, ed appare di recente formazione.

Sempre nel talamo di destra ed all'unione del suo terzo posteriore col terzo medio, ove cessa la lesione testè descritta, si riscontra ancora in un piano un po' più laterale di quest'ultimo una piccola cisti, della grossezza di una testa di spillo, che si rompe nelle manipolazioni del pezzo e che appare del tutto superficiale.

Altre lesioni non si trovano nei tagli condotti posteriormente.

Nel talamo di sinistra esistono pure due rammollimenti ma di antica data, che hanno colpito il ganglio anche qui, nella sua parte media, ma in immediata vicinanza del suo margine laterale.

Nessun'altra alterazione fu riscontrata nelle altre parti dell'encefalo.

Porzioni di circonvoluzioni cerebrali della zona rolandica di destra, corrispondente ai centri motori degli arti, furono escisse e trattate coi soliti metodi per lo studio microscopico per la ricerca di eventuali alterazioni cui potesse imputarsi la sintomatologia presentata dal paziente, e ad uguale procedimento fu sottoposto quel tratto del talamo ottico di destra interessato dal rammollimento di recente formazione.

L'esame microscopico delle porzioni di circonvoluzione esportate, risultò del tutto negativo. Esse apparvero del tutto normali per struttura e vascolarizzazione.

Dall'esame delle sezioni del talamo ottico risulta che la porzione spappolata è costituita da una sostanza grumosa dovuta a distruzione del tessuto nervoso per trombosi di ramuscoli terminali di un'arteria lenticolo ottica. In questa sostanza si trovano numerosi leucociti a nucleo polimorfo, globuli di mielina e scarsi globuli rossi alterati. La lesione ha interessato e distrutto la parte dorsale del nucleo laterale del talamo, e gran parte del nucleo mediale di questo ganglio.

***

Riassumendo ora brevemente il caso che abbiamo descritto vediamo come si tratti di un individuo colpito, senza alcun sintomo premonitore ed in modo affatto improvviso da movimenti abnormi e disordinati negli arti del lato sinistro e nel quale l'unica lesione responsabile di tale sintomatologia si sarebbe riscontrata nel talamo ottico.

Sulla natura di tali movimenti nessun dubbio poteva esistere dal lato clinico, dato il loro speciale comportamento. Non certa invece subito appare nel nostro caso l'eziologia e la patogenesi di questa affezione. Lasciata in disparte l'ipotesi di una corea post-emiplegica pel fatto che nessun fenomeno paralitico del lato affetto aveva preceduto nel nostro ammalato l'imponente sintomatologia, il decorso febbrile fin dall'inizio dell'affezione e più di tutto il carattere del liquido cerebro spinale inducevano a credere si potesse trattare di un processo infettivo, che avesse colpito le meningi e la corteccia cerebrale ed infatti non sono del tutto rari i casi di movimenti coreico-atetosici insorti nel decorso di meningiti e di meningo encefaliti. Contro questa ipotesi stava però la mancanza completa di sintomi patognomonici di queste affezioni, ed il modo rapido con cui si era stabilito il quadro morboso.

L'insorgenza veramente apopletica dell'emicorea poteva essere invece nel nostro caso il semplice inizio di un'altra sindrome morbosa che avrebbe in seguito potuto evolvere, di quella sindrome cioè che sotto il nome di emicorea pre-emiplegica fu descritta da Charcot ed illustrata poi da Raymond ed altri autori.

È noto come nella emicorea preemiplegica, inversamente di quanto succede nella emicorea post-emiplegica, i primi a manifestarsi siano i movimenti coreici, che insorgono in modo brusco ed improvviso senza che il soggetto perda la conoscenza e come questi movimenti si dileguino più tardi per essere sostituiti dall'emiplegia. In base a reperti anatomo-patologici Charcot attribuì l'origine di questa sindrome ad una lenta emorragia del talamo ottico, e spiegò i disturbi della motilità e l'emianestesia che l'accompagnano colla compressione che subirebbe la capsula interna in seguito alla emorragia. Egli non attribuisce grande importanza nella produzione di questi fenomeni alla lesione del talamo propriamente detto.

Su questa interpretazione dovremo ritornare in seguito, ma fu appunto in base a questi fatti che abbiamo pensato che anche nel nostro paziente la sede di origine dell' emicorea sinistra dovesse riscontrarsi in una lesione del talamo ottico del lato opposto. Se nel nostro ammalato non esistevano ancora fenomeni di emiplegia, e mancavano del tutto disturbi della sensibilità, che completano la sindrome dell'emicorea preemiplegica, i primi avrebbero potuto

manifestarsi in seguito se la morte non fosse sopraggiunta ad interrompere il decorso della malattia; la mancanza dei secondi si sarebbe forse potuto spiegare in una sede speciale della lesione in corrispondenza del talamo ottico.

Il reperto anatomo-patologico confermò in gran parte queste nostre deduzioni; questo reperto inoltre assume un'importanza tutta speciale in rapporto all'emicorea sulla cui genesi, come è noto, sono tuttora discordi le opinioni degli Autori.

Abbiamo già accennato sopra ai concetti di Charcot su questo argomento, concetti che furono seguiti da molti altri, le cui osservazioni sono però in maggioranza basate su casi in cui alla lesione del talamo erano concomitanti altri focolai interessanti direttamente le vie motorie. Secondo questi autori i movimenti coreici in ultima analisi non sarebbero che il risultato di reazioni della zona rolandica ai processi irritativi, che colpiscono direttamente o indirettamente la via piramidale.

Di questa opinione è anche il nostro Murri, che senza esplicitamente esprimerci sul meccanismo per cui le lesioni talamiche potrebbero agire sulla corteccia per provocare l'emicorea, osserva che per le relazioni che intercorrono tra il talamo e la zona rolandica, non è fuori di luogo supporre che le lesioni di questo ganglio e della capsula interna possano indurre nella zona rolandica dei mutamenti e dei processi degenerativi capaci di dare origine al disordine motore. Egli inoltre fa osservare che siccome non sempre le lesioni talamiche producono l'emicorea e che quando la producono occorre sempre un certo tempo per lo stabilirsi dell'emiplegia e l'insorgere dei movimenti coreici si dovrebbe dedurre che la lesione talamica per sè stessa non dà origine all'emicorea, ma ha bisogno della partecipazione di una qualche altra lesione finora ignota.

A questo proposito noi dobbiamo subito ricordare come le ultime deduzioni del Murri, deduzioni che egli applica all'emicorea post-emiplegica, non siano sempre generalizzabili. Nell'emicorea preemiplegica infatti i movimenti abnormi insorgono subito e prima che si stabiliscano dei fatti paralitici il che si è precisamente verificato nel nostro caso, ove noi non possiamo non ammettere, dato il reperto anatomo-patologico riscontrato che la causa dei disturbi motori sia esclusivamente imputabile alla lesione del talamo.

Disgraziatamente in base allo stesso reperto noi non siamo in grado di stabilire per quale meccanismo la lesione talamica abbia agito nel dare nel nostro caso origine ai movimenti coreico atetosici. Noi non possiamo infatti in modo assoluto escludere che detta lesione abbia potuto per la sua vicinanza produrre indirettamente dei fenomeni irritativi sulla capsula interna anatomicamente illesa, nè possiamo confermare i concetti di quegli autori che attribuiscono l'origine dei movimenti coreico atetosici all'interruzione ed alla irritazione delle vie che collegano il cervelletto al talamo ottico.

Nel nostro caso non si riscontrarono lesioni macroscopicamente visibili nel peduncolo cerebrale, nè rispettivamente in tutta la via che dal talamo ottico si reca al cervelletto attraversando il nucleo rosso. Quest'ultimo anzi nei tagli del talamo appariva normale. Anche il nucleo lenticolare, la cui lesione per altri autori (Anton, Hartmann, Piazza) permetterebbe lo sviluppo dei movimenti automatici dando luogo all'emicorea, nel nostro caso era del tutto illeso.

È invece interessante nel nostro caso il fatto che la lesione, cui sarebbero imputabili i disordini motori, ha colpito il talamo nella sua parte anteriore risparmiandone invece quella posteriore.

Ora se questa localizzazione può spiegare nel nostro paziente la mancanza all'infuori dei movimenti coreico-atetosici di quei fenomeni che secondo Dejerine e Roussy sono propri della sindrome talamica, quale quella da loro descritta (emianestesia, leggera emiplegia, dolori, ecc.) tende però a fare ammettere che la sede dei disturbi motori di origine talamica possa anche essere diversa da quella da loro ammessa, possa cioè risiedere non nelle lesioni della parte posteriore del talamo, e più precisamente in avanti del pulvinar, nella parete posteriore ed inferiore del nucleo laterale, ma molto più in avanti nella metà anteriore del talamo ottico in lesioni in cui partecipa, se non è parte principale, il nucleo mediale di questo ganglio.

A questo proposito anzi la nostra osservazione conferma completamente le conclusioni a cui fin dal 1909 era pervenuto il Piazza sulla genesi dei movimenti atetosici, collo studio di un caso di lesioni bilaterali del talamo ottico. Una parte dei reperti anatomo patologici da lui descritti è simile a quelli esistenti nel nostro paziente. Crediamo perciò opporuno riassumere in breve la sua osservazione. Si trattava di una donna di 66 anni, colpita da un primo ictus con febbre e perdita di coscienza nel 1902. Rimessasi da questo era rimasta soltanto estremamente debole, tanto da stare quasi di continuo a letto. Nel 1905 l'ictus si ripeteva e l'inferma si trovò all'improvviso con una paralisi motoria completa degli arti di sinistra, la quale andò regredendo fin dai primi giorni, mentre insorgevano negli arti contratture ed atetosi.

All'esame somatico si riscontrava a destra emiplegia totale, compreso il facciale, esagerazione dei riflessi tendinei, assenza del fenomeno di Babinski, a sinistra emiparesi, escluso il facciale, associata a contrattura dell'arto superiore, atetosi nelle dita della mano e del piede, fenomeno di Babinski e di Oppenheim, esagerazione dei riflessi. Impossibili erano la stazione eretta e la deambulazione; impossibile pure l'esame della sensibilità e dei sensi specifici, per il grave stato dell'ammalata.

All'autopsia le lesioni encefaliche avevano una topografia diversa a destra ed a sinistra. A destra si riscontrarono focolai malacici nel *globus pallidus* e nel *putamen*, lesione della parte media del segmento posteriore della capsula interna; focolai nella porzione dorsale dei nuclei mediale e laterale del talamo in quasi tutta la estensione. A sinistra esistevano focolai malacici nel *putamen* e nel *globus pallidus* come a destra, cavità distruttive nella porzione dorsale e centrale del nucleo laterale e nel margine esterno del nucleo mediale del talamo, focolai nel nucleo rosso e nelle vie piramidali del ponte. In base a questo reperto Piazza dopo aver ampiamente discusso la sindrome talamica di Déjerine e Roussy ha in modo speciale insistito sull'origine dei movimenti atetosici, che si erano manifestati nelle porzioni distali degli arti di sinistra della sua paziente. Questi movimenti non potevano essere riferiti alla lesione del nucleo lenticolare perchè questo nucleo era leso anche dal lato opposto e simmetricamente e l'atetosi a destra mancava. La loro causa doveva quindi ricercarsi nelle lesioni del talamo e naturalmente in quelle del talamo di destra.

Considerando poi che dal lato destro erano lese le porzioni dorsali del nucleo laterale e mediale di questo ganglio, mentre a sinistra era colpito quasi esclusivamente la parte dorsale e verticale del nucleo laterale, si doveva di necessità porre l'atetosi in conto di una lesione piuttosto del nucleo mediale che di quello laterale del talamo. Inoltre siccome a destra la distruzione interessava il talamo quasi completamente dall'avanti all'indietro, mentre a sinistra era lesa quasi soltanto la sua metà posteriore, l'atetosi sinistra doveva essere riferita alla lesione della metà anteriore del talamo ottico di destra.

Queste sono le conclusioni dell'A. che a loro conferma ricorda ancora come in osservazioni precedenti di sindrome talamica con compartecipazione di movimenti atetosici o coreico atetosici (casi di Dide e Durochez, Edinger, Greiss, Massalongo) la lesione era localizzata press'a poco nello stesso segmento del talamo, vale a dire nella sua porzione anteriore, mentre invece in altre osservazioni in cui non si parla di atetosi, la lesione colpiva il talamo verso la sua metà e più spesso nel suo terzo posteriore.

L'osservazione nostra, pei sintomi clinici e per il reperto anatomo patologico molto più semplice è a questo proposito quasi schematica. Per spiegare la presenza dei movimenti coreico atetosici unilaterali nel nostro paziente, noi non possiamo che accettare la lesione dei nuclei mediale e laterale del talamo del lato opposto. Ora poichè il nucleo laterale dalle conclusioni di osservatori precedenti è stato in questi casi posto fuori causa, almeno per quanto riguarda la sua parte anteriore, noi dobbiamo concludere con Piazza che con tutta probabilità se non con certezza i disturbi motori delle lesioni talamiche sono dovute a lesioni del nucleo mediale di questo ganglio.

Se la nostra osservazione sarà ulteriormente confermata, si potrà forse modificare l'opinione di Mingazzini che a proposito delle lesioni del talamo ottico ricorda come allo stato attuale delle nostre conoscenze non è lecito di formulare *intra vitam* altra diagnosi se non quella di «lesione talamica». Con questa denominazione si lascia del tutto impregiudicata la questione della dipendenza dei sintomi della lesione di questa o di quella zona del talamo. ovvero della offesa diretta o indiretta delle parti che gli sono vicine.

CONCLUSIONE.

Da quanto abbiamo riferito trattasi di un caso di emicorea preparalitica insorta repentinamente e senza sintomi premonitori in un individuo alcoolista e nel quale, come reperto anatomo-patologico, fu riscontrata una lesione dei nuclei mediale e laterale del talamo ottico.

BIBLIOGRAFIA.

1. ANTON. Citato in MATTIROLO. *Diagnostica delle malattie nervose.* Torino, Unione Editrice Torinese, 1920.
2. BONHOFFER. Id., id.
3. CHARCOT. Œuvres, vol. IV.
4. DÉJERINE ed EGGER. *Revue névrologique,* 1905.
5. DÉJERINE. Gazette des Hôpitaux, 1907.
6. DÉJERINE. *La pratique neurologique.* Paris.
7. DIDE e DUROCHEZ. Revue neurologique, 1904.

8. Edinger. Citato da Roussy.
9. Ferrini. Il «Morgagni», 1910.
10. Greiff. Citato da Roussy.
11. Hartmann. Citato da Mattirolo, l. c.
12. Mossolongo. Il Policlinico, Sez. medica, 1907.
13. Monakow (von). Gehirnpathologie, 2a ed.
14. Mingazzini. *Lezioni di anatomia clinica dei centri nervosi.*
15. Murri. Citato da Mattirolo, l. c.
16. Oppenheim. *Trattato sulle malattie del sistema nervoso.* Unione Editrice Torinese, edizione italiana.
17. Piazza. *Rivista di patologia nervosa e mentale,* 1906 e 1909.
18. Pineles. Citato da Mattirolo, l. c.
19. Roussy. *La couche optique.* Paris, Steiheil, 1907.
20. Touche. Citato da Mattirolo, l. c.

IV.

Istituto Anatomo-Patologico dell'Ospedale Maggiore e Laboratorio di Fisiologia sperimentale di Milano

Meccanica cranica e fisica cerebrale.

Studio critico sperimentale

del dott. Francesco Pedrazzini.

(Contin., vedi fasc. precedente).

Con esperienze manometriche eseguite sui cani verificavo le variazioni di pressione indotte nel liquido spinale sotto compressioni lente esercitate sul cranio, ed in colpi istantanei.

Riferivo cinque osservazioni cliniche di affezioni commozionali dell'istmo dell'encefalo con integrità dello scheletro.

Chiudevo affermando che troppo intimi sono i rapporti tra cranio ed encefalo perchè sia possibile uno studio delle affezioni traumatiche di questo non conoscendo il modo di resistere di quello.

Senza una tale conoscenza ben sovente la diagnosi clinica diviene una semplice enumerazione sintomatica, priva di concetto patogenetico, l'intervento chirurgico è imperfettamente illuminato ed empirico, i giudizi medico-legali sono ipotetici ed arbitrari.

Nel 1906, dopo aver portato un nuovo contributo alla patogenesi delle lesioni traumatiche craniche con dieci autopsie medico-legali di casi di frattura (1), mi occupavo di due fenomeni molto discussi e di patogenesi assai oscura: l'idrope dei ventricoli e la papilla da stasi nei casi di tumori intracranici (2).

---

(1) Francesco Pedrazzini. *Nuovo contributo sulle lesioni del cranio.* Gazz. Med. Italiana, 1906, n. 35-36.

(2) Francesco Pedrazzini. *Sull'origine dell'idrope dei ventricoli e della papilla da stasi nei tumori intracranici.* Gazz. Medica Italiana, n. 43, 44 e 45, anno 1906.

Saldo al principio che nulla havvi di superfluo in natura, mi accingevo ad un minuto esame dell'apparato circolatorio endocranico, e considerandone le molteplici particolarità anatomiche, alle quali si dava solo valore descrittivo, in rapporto alle variazioni di pressione del liquido cefalo-rachidiano, mi si palesava la loro ragione di essere in quel modo, lo scopo a cui rispondono e la reciproca integrazione di un sistema idraulico.

Nel 1910 il prof. Duret emetteva sul meccanismo della frattura del cranio la teoria della cupola (1), colla quale attribuiva egli pure importanza all'azione di resistenza della colonna vertebrale.

Il concetto della resistenza della colonna vertebrale espresso dal Duret non era però definito. Egli non assurgeva alla applicazione di un principio fisico nè ad un esame strutturale del cranio.

Basava la sua teoria sopra dei risultati di sue esperienze sui cani e sopra una similitudine architettonica (2).

Riportata sul tappeto la questione del modo di resistere del cranio senza discendere ad una minuta critica in una nuova mia memoria (3) ribattevo che considerando il cranio con la teoria della cupola o con la teoria della volta non si risolvono tutte le modalità dei traumi e le possibili fratture conseguenti. Per esempio. non si contempla il caso in cui la violenza sia diretta trasversalmente

---

(1) H. Duret. *Sur le mécanisme des fractures du crâne.* Archiv. gén. de Chirurgie, n 7, 25 juillet 1910, pag. 689-697.

(2) Siccome il cranio si trasforma nella serie animale secondo i bisogni fisiologici, la testa del cane, dal punto di vista statico, è così diversa da quella dell'uomo da non potervi essere sperimentalmente assimilata. Infatti nel cane i processi mascellari sono molto sviluppati e non sono, come nell'uomo, sotto la scatola cranica, bensì al davanti di essa quasi allo stesso livello, di modo che la faccia forma, per così dire, uno sprone massiccio avanzato del cranio. La scatola cranica non è sferica, ma oblunga. Manca in essa la vasta superficie mediana regolarmente convessa che nell'uomo assomiglia ad una volta. Le due curve temporali simmetriche che nell'uomo formano gli archi limiti laterali della volta e rappresentano delle linee di maggior resistenza per la loro disposizione ad arco e per il cangiamento di figura, che nelle sezioni si verifica lungo di esse, nel cane si fondono in una robusta cresta impari, mediana, molto rilevata e sotto altra forma equivalgono ancora ad una nervatura di resistenza.

Questa cresta inizia all'indietro sulla protuberanza occipitale, luogo di convergenza di due altre creste laterali posteriori anatomicamente corrispondenti alle curve superiori dell'occipite. Al di sotto delle creste occipitali l'ossatura è sottile. Su di essa e sulle creste medesime si impiantano i muscoli della nuca. Verso l'avanti la cresta cranica media si biforca e continua in due spigoli curvilinei sui contorni interni delle orbite, appoggiando così sulle ossa mascellari. Le apofisi orbitarie esterne restano rudimentali e non si saldano ai zigomatici.

Così la cresta cranica media ha due appoggi anteriori, fra i quali si incunea la faccia e due appoggi posteriori sulle creste laterali dell'occipite. A contrafforte esterno reciproco hanvi le apofisi zigomatiche, le quali hanno uno sviluppo stragrande. La capsula cranica è formata dalle regioni temporali, affondata entro le creste, coperta all'indietro dai cuscinetti dei muscoli della nuca, nelle parti laterali da quelli dei crotafiti e dei muscoli auricolari. La posizione ed il modo di inserirsi del cranio alla colonna vertebrale differiscono pure nel cane e nell'uomo. Nel cane inoltre l'apofisi basilare, invece di essere inclinata, è orizzontale e posta all'incirca nello stesso piano delle tuberosità mascellari. Per questo motivo le tuberosità mascellari non abbisognano, come nell'uomo, del contrafforte delle apofisi pterigoidee, le quali appunto restano sottili e rudimentali.

(3) Francesco Pedrazzini. *Anatomia morfologica e meccanismo di resistenza del cranio.* La Clinica chirurgica, 1911.

sulla massa cranica, a cranio appoggiato ad un'altra massa esterna resistente. Di più, essendo il cranio mobile colla colonna vertebrale e non fisso in una determinata posizione, per i cangiamenti di rapporto articolare certe parti del cranio assumono un diverso ufficio meccanico.

Se nella ordinaria posizione il centro di resistenza del capo corrisponde all'appoggio vertebrale, allorchè poi il capo è tenuto fisso dalla contrazione muscolare in una posizione inclinata all'indietro, per modo che la direzione dell'apofisi basilare si approssimi alla direzione dell'asse rachidico invece di formare con esso un angolo, l'articolazione occipito-atlantoidea si trova nelle stesse condizioni di un'articolazione intervertebrale, apofisi basilare e rachide rappresentano meccanicamente un'asta, epperò il centro di resistenza, o come io lo chiamava, il punto di reazione, si trasporta in alto al centro della croce diagonale della base, ove termina l'apofisi basilare medesima.

In codesta evenienza l'appoggio vertebrale cessa di essere il piede di resistenza della cupola.

Del resto i concetti generici ed estratti di volta o di cupola non danno alcuna norma pratica al medico, al chirurgo, al perito medico-legale per la diagnosi della lesione o per il giudizio di causa della lesione.

Occorrendo dati più positivi si devono cercare coll'esame obbiettivo della massa cranica resistente in considerazione delle forze che entrano in giuoco.

Per parte mia non mi ero creduto autorizzato a ritenere il cranio dal punto di vista della sua resistenza esattamente pari ad una volta architettonica. Intendevo di esprimere soltanto che l'anatomia portava a considerare il cranio come una figura geometrica assomigliante ad una volta tenuta in sesto da un'armatura inferiore.

Dicevo *volta* e non *cupola* ritenendo il nome di volta generico e comprendente quello di cupola più specifico e più ristretto, e sembrandomi la similitudine di cupola meno adatta, perchè la convessità cranica più che dell'aspetto di una calotta sferica mi si presentava come una sezione di solido cilindrica, epperò l'antica denominazione anatomica di volta ormai consacrata dall'uso, parevami conservabile finchè non contraddiceva coi fenomeni meccanici.

Cercavo quindi di vedere come effettivamente il cranio si comporta agli urti.

Di tal maniera verificavo l'inesistenza delle vibrazioni elissoidi e lo stabilirsi di una linea di azione fra la sede di applicazione della forza ed il punto di reazione.

Nella recente opera *Sur les traumatismes cranio-cérébraux* (1) il prof. Duret che dal 1911 ebbe tra le mani la mia replica, ammette che la mia teoria spiega esattamente le lesioni, ma dandone relazione avrebbe dovuto prendere conoscenza di tutti i miei lavori, massime del fondamentale apparso da 22 anni e che egli stesso cita. Di tal modo avrebbe visto che non mi sono soltanto occupato dell'argomento *Dans une mémoire tout récent* e che le osservazioni mie erano state ben più di dieci casi di frattura e di un'esperienza sopra un

(1) H. DURET. *Traumatismes cranio-cérébraux.* — Paris, Librairie Félix Alcan, 1919.

sol cranio, questa altresì fatta in modo diverso da quello che egli espone. Troppo piccola cosa sarebbero state per tentare di risolvere dei problemi sorti dai tempi di Ippocrate e tuttodì completamente oscuri. E troppo grande sarebbe stata la mia fortuna se fra quei dieci casi v'erano degli esemplari così dimostrativi da meritare alcuno di essi di venire riprodotto nell'opera medesima del Duret.

Intanto fra la sua prima nota sul meccanismo delle fratture craniche ed il libro attuale sui traumatismi cranio-cerebrali, dopo la mia replica, il Duret si sentì costretto a modificare la sua similitudine architetturale, prima di *cupola semplice,* ora divenuta di *cupola composta,* e formata da porzioni o *segmenti di volte.*

Ma affermando che il cranio è una cupola composta avrebbe fatto bene ad indicare quali sono le sei volte, come precisamente sono individuate e delimitate.

È ben vero che egli inspirandosi alle cose da me dette soggiunge: « Remar-
« quons cependant que chacune de ces voûtes présente près de sa base, un arc
« de soutien, dont il ne faut pas négliger l'importance. Ce sont: en avant les
« arcades sourcilières, très puissantes; sur les côtés, les lignes courbes tempo-
« rales qui prennent appui sur l'apophyse orbitaire du frontal et sur la mas-
« toïde; en arrière, les lignes courbes occipitales, très fortes.
« Le dr. F. Pedrazzini de Milan dans un travail (*Anatomia morfologica*
« *e meccanismo di resistenza del cranio*, Milano, 1911) nous parait avoir bien
« exposé le rôle des arcs de la voûte cranienne ».

Di tal maniera anche la mia priorità nella indicazione degli archi limiti è facilmente passata in seconda linea, benchè il Duret accetti pienamente i particolari comportamenti delle linee di frattura da me descritti rispetto ai suddetti archi limiti.

Ma siccome egli non si attiene ad un principio fisico ed alla reale figura statica del cranio, cade subito in una contraddizione.

Riguardo alle volte parieto-temporali avverte che, essendo molto sottili sopratutto nella loro parte inferiore, non è da meravigliarsi che siano la sede di frattura irradiate. Ammettendo con me che le curve temporali sono archi limiti, le regioni ad esse sottostanti non fanno parte delle volte, stanno al di fuori dell'arco di sostegno.

E le regioni parietali soprastanti alle curve temporali hanno curvatura, costituzione e spessore uguale alle altre parti della convessità, non sono sottili, nè sede di predilezione delle fratture irradiate. Secondo il Duret la cupola cranica riposa sulla base a mezzo di una *corona o tamburo* come le cupole degli edifizi.

In migliaia di sezioni craniche orizzontali e verticali non mi sono accorto che questa corona di ispessimento esista.

Anche alla base cranica il Duret scorgerebbe dei segmenti di volta: « On
« pourrait considérer la base du crâne et ses dépressions ou fosses comme for-
« mées aussi de segments de voûte très irréguliers, opposés par leur creux à la

« concavité de la coupole. Celle-ci pourrait être assimilée encore au couvercle très vaste d'une coupe, dont la base serait le fond ».

L'infrastruttura della cupola è ancora pel Duret costituita dalle sei travi o pilastri di Ratke e Félizet: il pilastro frontale rappresentato dalla cresta interna del frontale, dalla bozza fronto-nasale, dall'apofisi cristagalli e dalla lamina perpendicolare dell'etmoide; il pilastro posteriore costituito dalla cresta e dalla protuberanza occipitale, dal contorno del grande foro, dai condili e dall'apofisi basilare; i due pilastri obliqui anteriori formati dalle apofisi orbitarie esterne e dalla piramide cava delle grandi ali dello sfenoide; i due pilastri posteriori corrispondenti alle apofisi mastoidee, continuate dalle rocche all'interno del cranio.

Questi pilastri sarebbero legati alla loro base divergente dall'ispessimento circolare della base cranica, che considera come corona o tamburo della cupola.

Mentre adunque sono considerate come travi l'apofisi cristagalli, la lamina perpendicolare dell'etmoide, fragili e sottili, non lo sono le apofisi ascendenti dei mascellari superiori o colonne fronto-nasali, le apofisi perigoidee, le linee condilo-mastoidee robustissime.

Alla figura ipotetica della cupola semplice o composta, da lui concepita, unisce il Duret gli archi limiti da me indicati, fa appoggiare la cupola sopra una corona o tamburo, di cui resta da dimostrare l'esistenza ed accetta l'infrastruttura di Ratke e di Félizet, parzialmente rispondente al vero, ma incompleta ed erronea dal lato meccanico ed anatomico, tanto considerata in sè stessa, quanto nei rapporti colla volta cranica.

Esula ancora dal Duret la valutazione effettiva delle forze in giuoco e, sostenendo l'influenza preponderante della colonna vertebrale, dovrebbe aggiungere in che essa consiste, come si esplica, se è costante, quali variazioni subisce. Non serve al pratico un criterio generico e vago; nè tale criterio si delucida ricorrendo all'esempio da lui dato della larga coppa di cristallo a pareti verticali od oblique, di forma sferoidale od elittica, portata sopra un piede resistente, esempio non diverso dagli antichi *cucurbitae sicae et vasi vitrei* di Faloppio, di Carcano, di Mariano Santo Barolitano.

Ne viene che il Duret raccoglie una quantità grandissima di casi, specialmente avvenuti durante la guerra, non potendo però esprimere i principii che regolano la trasmissione degli urti dalla volta alla base, dove e come succeda la reazione, quei casi restano per chi legge osservazioni slegate e di nessuna guida.

Esprime il Duret l'avviso che la mia teoria abbia molti punti di contatto con quella di Aran e di Félizet.

Aran (1) considerava il cranio come uno sferoide tronco. Di fronte alla teoria della sfera elastica e del contraccolpo ebbe per iscopo di verificare se avvenivano fratture nella parte opposta alla colpita, e facendo cadere dei cadaveri vide « che le fratture della volta raggiungono di solito per irradiazione

(1) ARAN, loc. cit.

la base del cranio anche attraverso le suture, le quali non si oppongono affatto a questa propagazione, come credeva Galeno.

Queste fratture arrivano alla base per la via più corta, vale a dire seguendo la curva di più corto raggio. Si circoscrivono d'ordinario a certe regioni e seguono una direzione particolare ».

Le mie esperienze sui cranii stearinizzati, sui cranii sospesi ed appoggiati, congiunte con numerose osservazioni anatomiche, assodavano la legge fisica che fra il punto di applicazione della forza ed il punto di appoggio del cranio o punto di reazione, si stabilisce una linea di azione della forza. E la linea di frattura, espressione del lavoro compiuto dalla forza lungo la linea di azione, *tende ad essere la linea più breve fra il punto di applicazione ed il punto di reazione.*

Praticamente d'ordinario non lo è, perchè influenzata dalla direzione primitiva della forza e dalle resistenze diverse della parete cranica nei varii luoghi. Con ciò spiegavo gli stessi reperti di Aran e giungevo a distinguere le lesioni secondo la natura dello sforzo causale.

Félizet (1) sosteneva che la volta non è nettamente separata dalla base, ed io invece dimostravo che è delimitata dalle arcate orbitali, dalle curve temporali, aventi vere e proprie funzioni di archi, e precisavo il modo di contenersi delle linee di frattura in loro corrispondenza.

Félizet considerava alla base cranica un'armatura a croce diagonale formata dai pezzi orbito-sfenoidali e dalle rocche, ed in una sezione antero-posteriore del cranio tre porzioni aventi le condizioni di solidità, che sarebbero: la tuberosità e la cresta occipitali, l'apofisi basilare, la regione naso-frontale.

Grandissima poi è la divergenza circa i principii meccanici.

Félizet parla di centro di resistenza fisso, ed io di punto di reazione, modificabile secondo l'appoggio.

Félizet considerava come centro di resistenza l'apofisi basilare, perchè risparmiata dalle linee di frattura irradiate. Io al contrario consideravo quale punto ordinario di reazione il condilo, perchè le linee di frattura, espressione del lavoro compiuto dalla forza lungo la linea di azione, tendono al condilo.

Félizet pensa che il raddrizzamento della curva che separa due *murs-boutants* sia il fenomeno fondamentale, il movimento primitivo nel meccanismo di tutte le fratture.

Io mostravo che gli sforzi che non si esauriscono nella sede di applicazione nel trasmettersi al punto di reazione seguono delle linee di azione, le quali sono influenzate dalla distanza fra il punto colpito ed il condilo, dalla direzione primitiva della forza, dalle resistenze della parete per cui la frattura si compie, ove la resistenza da vincere è minore.

Félizet considera il meccanismo delle fratture *à grand fracas*. Io ritengo che esso sfugga alle nostre indagini e non abbia leggi. La legge meccanica

(1) FÉLIZET. *Recherches anatomiques et expérimentales sur les fractures du crâne.* — Paris, Adrien Delahaye, édit., 1873.

vige fino a che la potenza è commisurata alla resistenza. Se la potenza supera di gran lunga la resistenza ogni legge va perduta. Basta la pressione di un dito per ridurre informe un moscerino, una zanzara.

Se una ruota di locomotiva passa sulla testa di un uomo, la frantuma e la comprime come una focaccia. È sufficiente del resto volgere uno sguardo

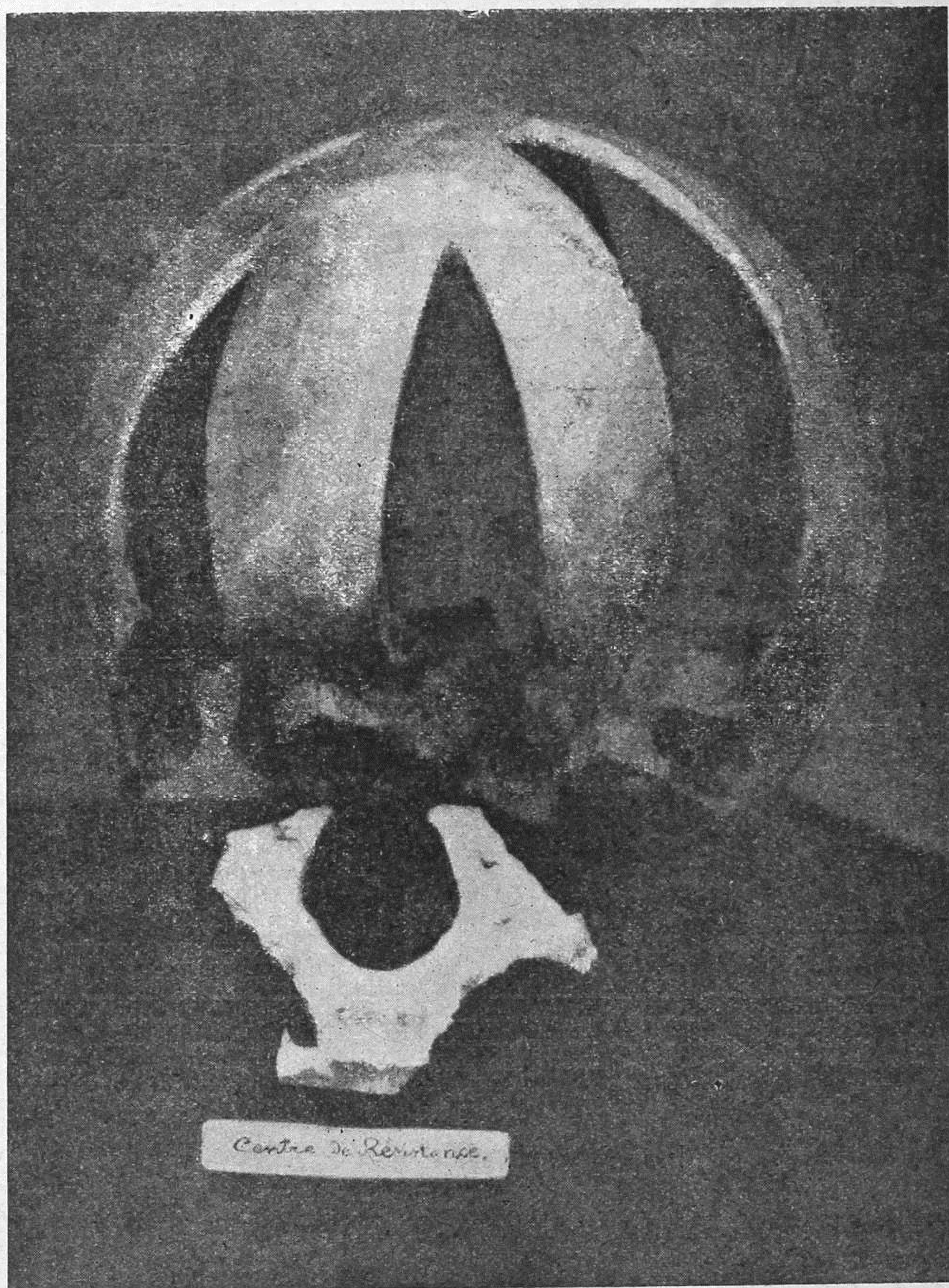


FIG. 17. — Centro di resistenza secondo Félizet.

alla figura data dal Félizet del suo centro di resistenza, per rilevare la dissomiglianza grande fra la sua e la mia teoria (fig. 17).

Si vede da tutto l'insieme come il Duret mi abbia frainteso. Egli riferisce *che Pedrazzini non dà grande importanza alla rocca,* mentre da parte mia le rocche hanno un'importanza grandissima. Esse non fanno parte delle nervature che partono dai condili, ma sono pezzi costituenti il sistema rigido, fra

i quattro pilastri esterni degli archi limiti della volta e concorrenti a rendere indeformabile tutta l'armatura della base.

Mi sono trattenuto a lungo sulle lesioni craniche, perchè come al cervello non si arriva se non attraverso la teca ossea, così lo studio dei fenomeni cranici è la via di transito inevitabile per giungere alla conoscenza di molti fenomeni cerebrali.

Indipendentemente dagli involucri cerebrali si può studiare la conformazione, la struttura dell'encefalo, i suoi centri, i fasci di conduzione nervosa, non già i fenomeni dell'ambiente, la funzione circolatoria e la nutritiva. Una metà sola della vita cerebrale viene ad essere nota, non l'altra. Nella cavità cranica la dura madre è in contatto colla teca ossea rigida. Nel rachide fra il sacco durale e lo speco rachidico esiste lo spazio perimeningeo, occupato da adipe lasso, molle, compressibile, e da ricchi plessi venosi comunicanti a pieno canale cogli extrarachidici. La dura madre cranica mediante duplicature forma dei setti (grande e piccola falce), che dividono la cavità cranica nelle due loggie cerebrali e nella cerebellare.

La grande falce si inserisce alla faccia superiore del tentorio occupandone dall'avanti all'indietro tutta la lunghezza della linea mediana. Di contro la piccola falce si inserisce soltanto nel terzo posteriore, per cui resta libero alla superficie inferiore della tenda lungo la linea mediana un tratto, che nell'adulto misura all'incirca tre centimetri.

Entro le duplicature della dura madre, come pure fra la dura madre e le superfici depresse della parete cranica, rimangono degli spazi cavi, che servono da canali, i così detti *seni venosi*. A norma del loro modo di formazione e della sede i seni sono distinguibili in seni della volta, della base e centrali, vale a dire situati nel mezzo della cavità cranica.

Le diversità di forma e di posizione dei seni, come mutano le loro condizioni fisiche, mutano le loro attribuzioni funzionali.

Alla volta il seno lungitudinale superiore ed i seni laterali, nei loro tratti corrispondenti alle creste dell'occipite, benchè sieno contigui all'ossatura, risiedono entro duplicature della dura madre, dalla quale sono interamente formati. Presentano in sezione la figura di un triangolo equilatero con un lato verso la scatola cranica, e gli altri due sporgenti verso la cavità.

Alla base i seni cavernosi che stanno sul corpo dello sfenoide ai lati della sella turcica ed i seni petrosi inferiori, che li continuano all'indietro sui margini del *clivus* non sono intradurali come il lungitudinale superiore e le porzioni sopradette dei seni laterali, ma sono osteodurali. Risultano dal passaggio a ponte della dura madre sopra una lieve doccia dell'ossatura. Non sono più di sezione triangolare, sono larghi e poco profondi.

Le pressioni del liquido cefalo-rachidico trasmettendosi uniformemente sono in ogni punto normali alle superfici premute. E siccome codeste pressioni si esplicano alla volta sopra una superficie curva, si traducono in sforzi di tensione che sollecitano la dura madre ad espandersi ed a mantenere vieppiù intimo il contatto colla teca ossea. Il seno longitudinale ed i seni laterali nel

loro lato che sta contro l'ossatura non subiscono la pressione diretta del liquido cefalo-rachidico. A motivo però che codesto loro lato è compreso nel perimetro della dura madre risentono in esso colle altre parti del perimetro di questa membrana quello sforzo di tensione nel quale alla volta cranica si convertono le pressioni interne del liquido cerebro-spinale.

Di conseguenza quanto più crescerà la pressione del liquido aracnoideo e tanto più la parete esterna dei seni longitudinale superiore e laterali verrà tesa.

Le pareti interne del seno longitudinale e dei seni laterali che guardano verso la cavità cranica, e sono in contatto col sacco aracnoideo subiscono in modo diretto le pressioni del liquido che tenderebbero a deprimerle.

Ma alle pressioni che tenderebbero a restringere il lume del seno longitudinale superiore, deprimendone le pareti, si contrappone la tensione della grande falce in rapporto ad eguali pressioni che si esercitano sulla scatola cranica nel seno antero-posteriore. E così pure alle pressioni che agiscono sui seni trasversi si contrappone la tensione della tenda del cervelletto proporzionale alle pressioni esercitate sulla ossatura lungo l'impianto della grande circonferenza. Vi è dunque un tal contrasto complesso delle pressioni idriche e delle tensioni o sforzi di resistenza delle membrane da lasciar credere che i seni longitudinale superiore e laterali non si deformino.

Nelle regioni mastoidee i seni laterali scendono sotto la tenda del cervelletto e diventano osteodurali. Ivi nondimeno decorrono nell'angolo formato dalla rocca petrosa colla porzione mastoidea del temporale entro una profonda doccia semicilindrica. E la dura madre, che passandovi al disopra vi forma la parete fibrosa, è robusta e tesa, cosicchè per quanto venga sollecitata dalla pressione del liquido ad infossarsi, non potrà mai farlo di tanto da restringere considerevolmente il lume del seno.

Alla volta cranica le pressioni del liquido cefalo rachidiano si applicano sopra una superficie curva e si traducono in uno sforzo di tensione che sollecita la curva ad allargarsi.

Alla base le pressioni agiscono sopra superfici piane e rigide e non danno luogo ad azioni di direzione diversa.

Ora i seni cavernosi ed i seni petrosi inferiori sono larghi e poco profondi e la loro parete durale è cedevole e piuttosto lassa. Siccome adunque le pressioni si esplicano sulla base in direzione normale alle superfici premute e sono proporzionali alle superfici medesime, così in ragione dell'intensità di esse pressioni la parete durale dei seni cavernosi e petrosi inferiori sarà sollecitata ad abbassarsi fino a toccare la parete ossea e ad aversi la chiusura del seno.

Il seno retto decorre nel mezzo della cavità cranica, situato dapprima fra i due foglietti della grande falce e la tenda del cervelletto, successivamente fra la grande falce, la piccola falce ed i due lembi della tenda. Raccoglie il sangue refluo ventricolare o profondo e lo versa nel pressoio di Erofilo. Diviene quindi un affluente dei seni laterali, vale a dire delle vie di scarico del sangue proveniente dalla volta. Offre nella parte anteriore una sezione trasversale a forma di triangolo isoscele e nella posteriore a forma di quadrilatero. Però al-

l'inizio ha la base così corta in confronto all'altezza che la sua sezione viene ad assomigliare alla fessura di un occhiello o ad una elissi assai allungata.

È evidente che nel tubo triangolare la forma della sezione in un momento qualsivoglia è funzione della pressione interna del tubo, della pressione esterna ad esso e della elasticità delle pareti. Partendo da uno stato di giusto equilibrio al quale corrisponde la sezione normale del tubo un accrescimento della pressione esterna od una diminuzione della interna provocheranno l'introflessione delle pareti in grado tanto più sentito quanto maggiore sarà lo squilibrio delle due pressioni.

La pressione interna è quella della corrente sanguigna e l'esterna è quella del liquido cerebro-spinale.

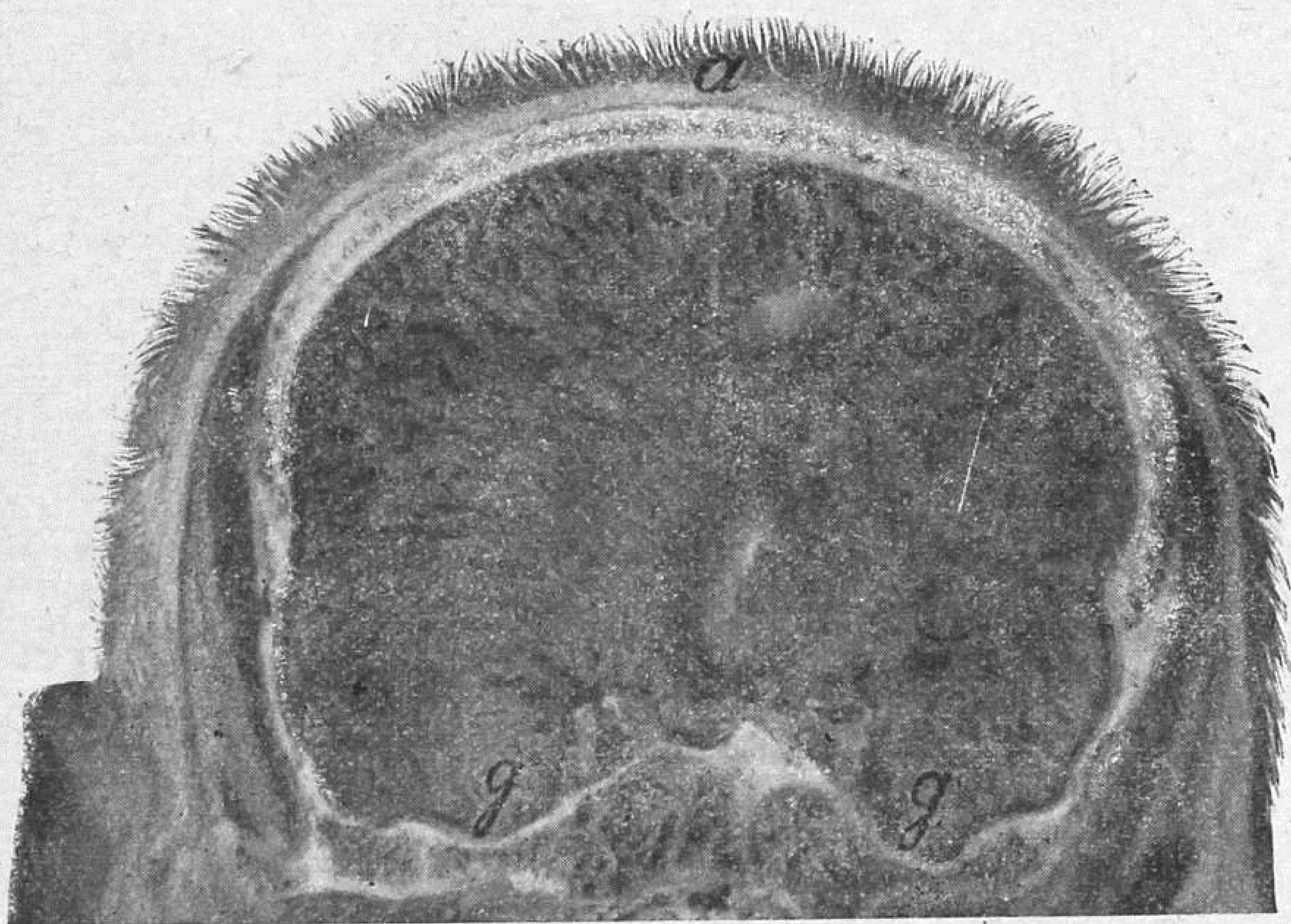


Fig. 18. — Sezione verticale di cranio vuotato dell'encefalo e riempito di gelatina.

La Sezione passa per la sella turcica, per le apofisi clinoidi anteriori e sul corpo dello sfenoide.

a = seno longitudinale superiore. — $g\,g$ = I seni cavernosi sono chiusi e non visibili per compressione della dura madre contro l'ossatura.

Tutti gli affluenti del seno retto, il seno longitudinale inferiore, la vena di Galeno o ventricolare, le vene cerebrali inferiori, le cerebellari superiori, sboccano nella sua porzione anteriore.

Interessava dunque di verificare il modo di comportarsi dei seni negli aumenti di pressione endocranica e segnatamente del seno longitudinale superiore, dei laterali, dei cavernosi, dei petrosi inferiori e del seno retto.

Per raggiungere questo scopo, esperimentando sopra cadaveri umani intieri, ne occludevo il canale rachidico cervico-dorsale con l'iniettarvi della paraffina fusa, infitta di poi una cannula a perfetta tenuta nel cranio iniettavo attraverso di essa nello spazio sub-aracnoideo dell'acqua tinta con bleu di Prussia. Ponevo in seguito il cadavere nel refrigerante col capo in basso, ed a congelamento avvenuto, mediante una sega circolare facevo delle sezioni verticali del capo. Se avevo a disposizione soltanto dei cadaveri, di cui erano state sezionate le cavità splancniche, ne staccavo la testa dal busto, vuotavo la cavità

cranica del cervello a mezzo di una corrente d'acqua sotto pressione, così i setti durali rimanevano integri. Riempivo posciò la cavità cranica con una soluzione calda di gelatina e mettevo il teschio a congelare nel refrigerante.

Avvenuta la congelazione praticavo le sezioni. Talvolta i grumi di sangue esistenti nella parte anteriore del seno retto e formatisi nel periodo agonico o dopo la morte, rimanendo compressi nel seno impedivano di decidere se sarebbe avvenuta la completa chiusura.

Perciò dissanguavo sotto la narcosi un grosso cane S. Bernardo; gli iniettavo nelle carotidi e nelle giugulari interne tanta soluzione fisiologica da vederla rifluire limpida ed incolore. Morto l'animale, ne disarticolavo il cranio, lo vuotavo dell'encefalo col solito mezzo del getto d'acqua sotto pressione, lo

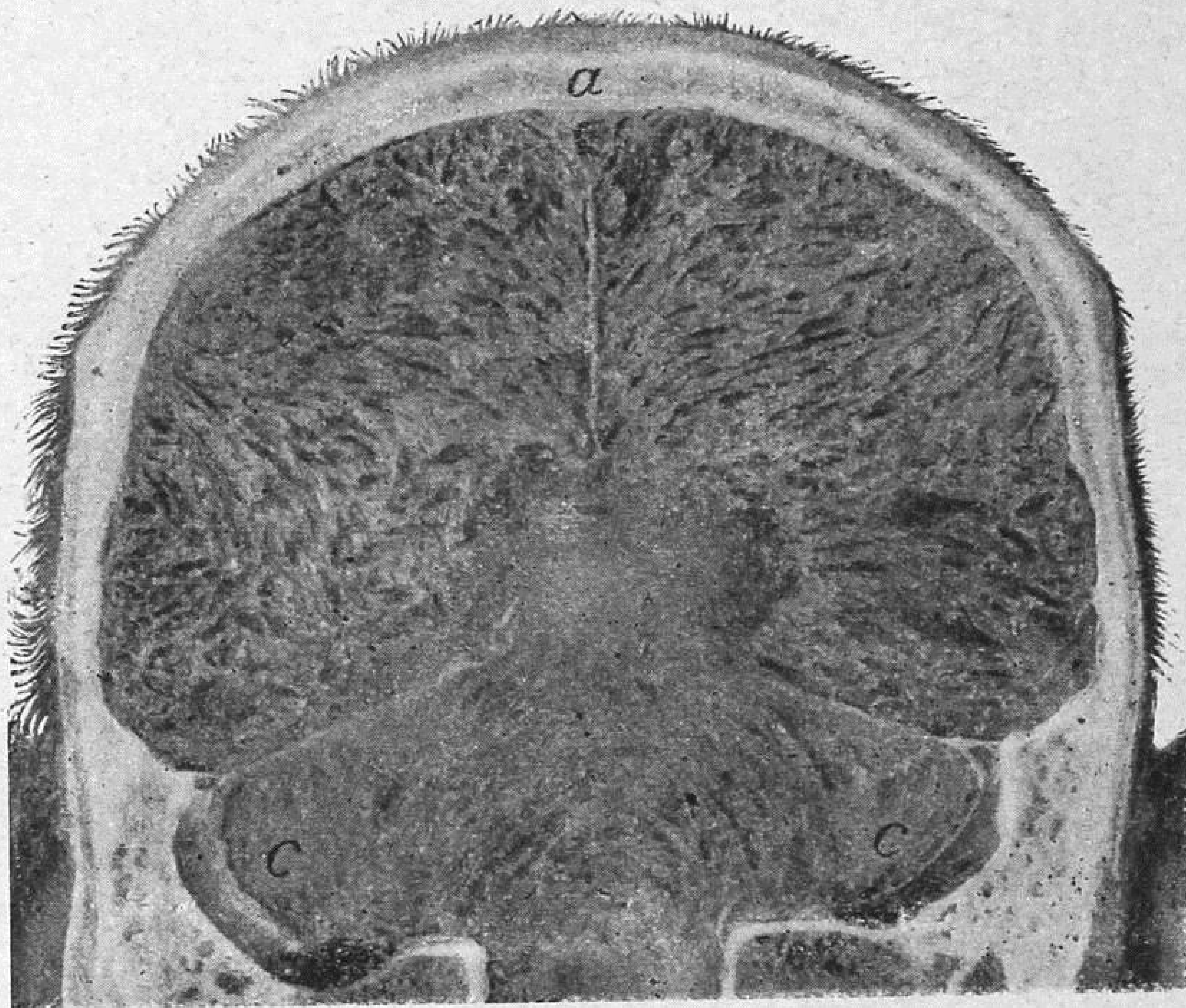


FIG. 19. — Sezione verticale di cranio vuotato dell'encefalo e riempito di gelatina.

La sezione passa entro la piccola circonferenza della tenda del cervelletto e nel grande foro occipitale. Mostra in alto (*a*) il seno longitudinale superiore e la linea di taglio della grande falce. Sui lati le linee dei due lembi della tenda e sotto di queste rasente all'ossatura le porzioni mastoidee dei seni laterali (*c c*) in parte vuote, in parte occupate da grumi di sangue.

riempivo di gelatina disciolta, lo mettevo nel refrigerante e, congelato, lo segavo. Nelle sezioni non appariva alcuna traccia della porzione anteriore del seno retto, che, non contenendo grumi a cagione del dissanguamento dell'animale, aveva le sue pareti unite l'una all'altra, onde dovetti specillare per metterlo in evidenza. Da ultimo in un cadavere di fanciullo lavavo quanto potevo i vasi cerebrali iniettando dell'acqua nelle carotidi e nelle giugulari. Collocavo il cadavere col capo basso entro il refrigerante, affinchè la posizione declive vi favorisse il ristagno dei liquidi.

L'acqua introdotta, crescendo di volume nella congelazione, doveva produrre un aumento di pressione endo-cranica (1).

(1) FRANCESCO PEDRAZZINI. *Della circolazione encefalo-midollare fisiologica e del liquido cerebro-spinale*. L'Ospedale Maggiore, n. 10-11, ottobre-novembre 1914.

Da codeste esperienze credevo di poter conchiudere che i seni venosi non sono tutti egualmente influenzati dalla pressione endo-cranica.

Alcuni sono indeformabili qualunque sia la pressione; altri sono deformabili dagli aumenti di pressione. Il seno longitudinale superiore, i laterali ed il tratto posteriore del seno retto sono indeformabili. Al contrario sono deformabili i seni cavernosi, i petrosi inferiori e la porzione anteriore del seno retto (vedi figure 18, 19, 20, 21, 22 e 23).



Fig. 20. — Sezione verticale di cranio come sopra.

Passa alcuni millimetri all'indietro della piccola circonferenza della tenda del cervelletto, in un piano ove la grande falce è congiunta coi lembi della tenda, all'inizio del seno retto.

c c = porzioni mastoidee dei seni laterali. — *d* = seno retto chiuso. — *a* = seno longitudinale superiore.

Ne derivava che i seni ritenuti canali inerti, acquistavano l'importanza di organi regolatori del circolo sanguigno cerebrale in ragione della pressione del liquido cefalo-rachidiano. Ultime vie di deflusso del sangue endo-cranico a norma delle resistenze che presentano alla corrente possono influire su tutta la linea dei carichi idraulici, vale a dire sulle pressioni di tutta la canalizzazione retrostante.

Chiudendosi i seni della base e rimanendo aperti quelli della volta influiscono sulla direzione della corrente e fanno variare a seconda delle condizioni di pressione le vie di scarico.

Quando la pressione del liquido cefalo-rachidiano fa chiudere i seni cavernosi ed i petrosi inferiori, il sangue refluo endo-cranico può scaricarsi sola-



FIG. 21. — Sezione verticale di cranio vuotato dell'encefalo e riempito di gelatina Passa sulla squama dell'occipite.

a = seno longitudinale superiore. — *c c* = seni laterali. — *d* = seno retto.

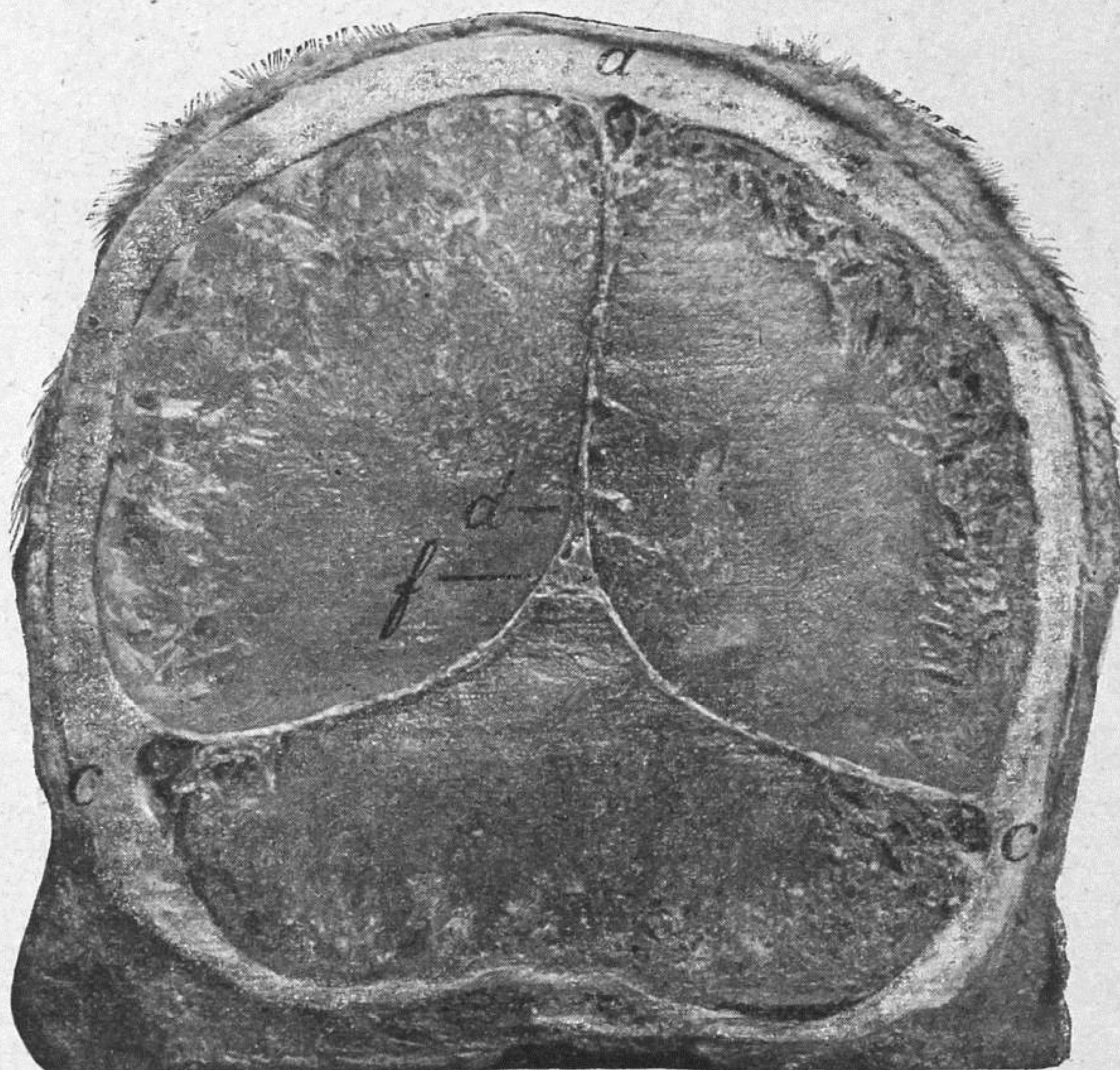


FIG. 22. — Sezione verticale di cranio come sopra.

a = seno longitudinale superiore. — *d* = seno retto. — *c c* = seni cavernosi. — *f* = zoccolo di tessuto connettivo arcolare.

mente pel seno longitudinale superiore e pei seni laterali. Gli sbocchi per le vene oftalmiche e per le mascellari interne sono soppressi essendo chiusi i seni cavernosi.

Restano aperte le vie della volta, ristrette od abolite quelle della base. Aumentano le energie motrici, si allunga il percorso della corrente, crescono le superfici ed il grado di attrito.

Perciò le *anastomosi* delle vene cerebrali sono così numerose da rendere indifferente la direzione della corrente. Da ciò pure la disposizione supplementare della grande vena anastomotica cerebrale anteriore di Trolard, che dal seno cavernoso decorrendo sulla convessità dell'emisfero si reca direttamente al seno longitudinale superiore. Quando la grande vena anastomotica di Trolard

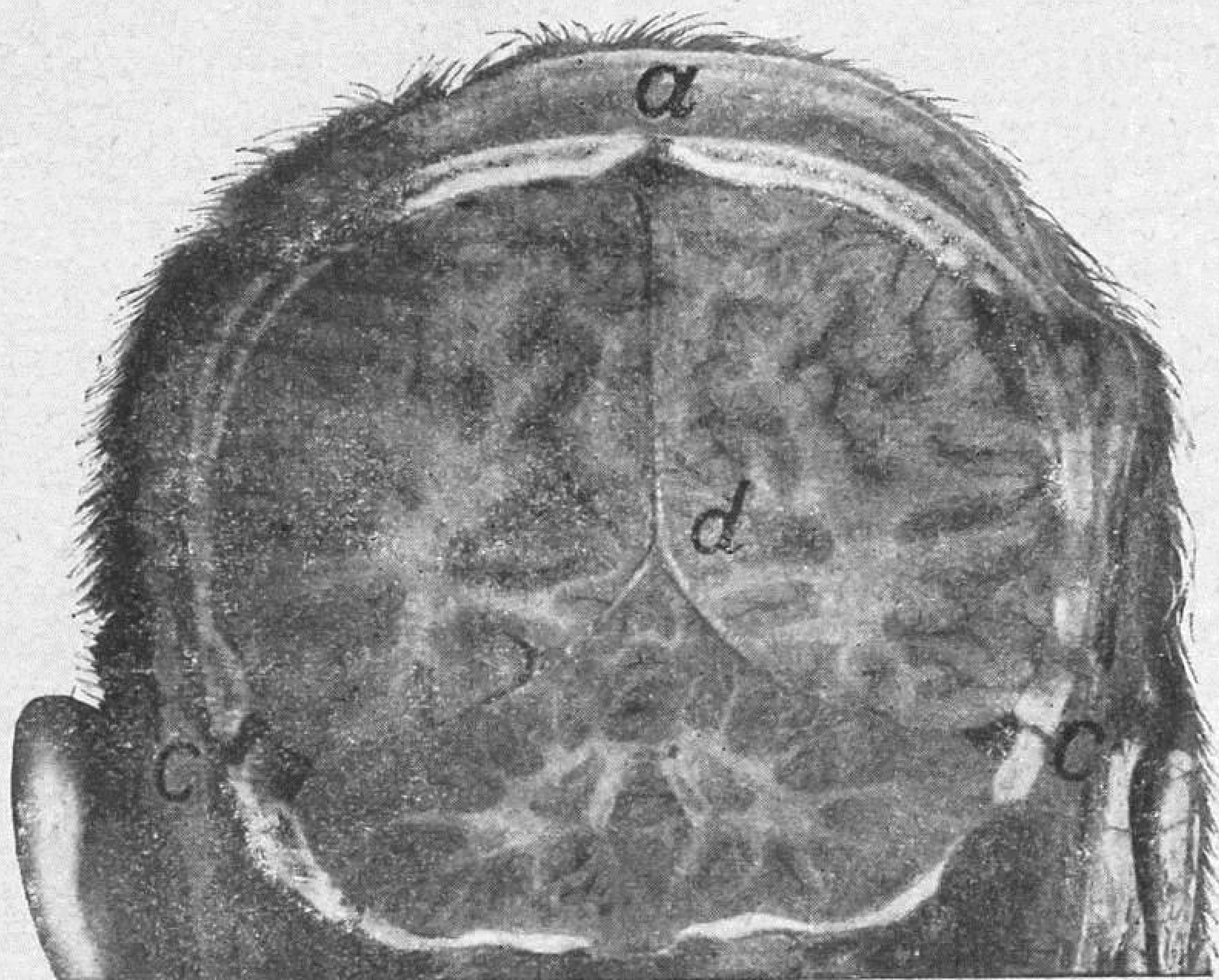


Fig. 23. — Sezione verticale di cranio congelato in seguito ad iniezione di acqua nelle carotidi.
a = seno longitudinale superiore. — c c = seni laterali. — d = seno retto chiuso.

è poco sviluppata, trovasi all'indietro di essa la grande vena anastomotica cerebrale posteriore di Labbé, che mette nel seno trasverso (Testut).

Nei forti aumenti di pressione, volgendo tutto il sangue della cavità cranica al seno longitudinale superiore ed ai seni laterali potrebbe accadere che la capacità di questi seni fosse insufficiente a smaltirlo.

E precisamente lungo il decorso del seno longitudinale superiore e dei laterali esistono le lacune di Faivre quali sbocchi di sicurezza.

Le lacune di Faivre sono dilatazioni ampollari a cavità arcolare, situate nello spessore della dura madre.

Le vene meningee e le vene diploiche dirigendosi al seno, si versano prima in queste dilatazioni ampollari.

Le vene corticali che decorrono nella pia vanno direttamente al seno, ma nel passare al disotto di una lacuna sanguigna comunicano con essa per una o più aperture. E però la lacuna da una parte riceve una vena diploica ed una vena della dura madre, dall'altra manda un ramo di afflusso al seno. Al

di sotto comunica con una vena piale che va pure direttamente al seno. Al di sopra emette una vena emissaria, la quale attraversa l'ossatura e sbocca nelle extra-craniche.

Molte delle vene affluenti al seno sagittale superiore per disposizione unica nel corpo umano, vi si immettono formando un angolo opposto alla direzione della corrente del seno. Per cui le energie delle correnti secondarie affluenti al seno si contrappongono alla corrente principale del seno e tendono ad ammortizzarne la forza e la velocità.

Nel seno longitudinale superiore e di preferenza sulle pareti inferiori havvi delle briglie membranose, sovente in direzione obliqua e non di rado fenestrate, le quali dal punto di vista meccanico formano degli ostacoli, che trattengono la corrente sanguigna, ne smorzano la forza e la velocità.

Codeste particolarità anatomiche trovano la loro ragione di essere nel fatto che il seno longitudinale superiore ha per attributo speciale di servire allo scarico venoso quando la pressione endocranica è abnormemente elevata e conseguentemente l'afflusso di sangue al detto seno può essere impetuoso e sproporzionato.

Nei casi di idrocefalo, di tumori intracranici, di meningite, siccome aumenta la pressione endocranica si fa anche più attivo il lavoro delle vene emissarie per quel sangue che il seno non è più capace di accogliere o che da esso rigurgita nelle lacune di Faivre, onde vediamo le vene extracraniche ingrossate e turgide.

La circolazione linfatica non possiede nel cervello vasi propri.

La linfa, a cui qui corrisponde il liquido cerebro-spinale, è contenuta entro le guaine linfatiche negli spazi linfatici perivasali (spazio endolinfatico di Robin), negli spazi pericellulari e nel serbatoio sub-aracnoideo. Le guaine linfatiche ed i relativi spazi endolinfatici accompagnano le arteriole fino ai capillari ed agli spazi pericellulari.

Gli spazi endolinfatici comunicano cogli spazi aracnoidei, ma, essendo il sacco aracnoideo chiuso, si possono considerare come altrettante parti dello stesso sacco chiuso. Nelle arteriole havvi un'azione impulsiva intermittente, per cui devono variare nelle loro sezioni a norma delle fluttuazioni della pressione. Il liquido degli spazi endolinfatici risente le deformazioni elastiche subìte dalle arteriole in conseguenza della discontinuità di impulso e della fluttuazione delle pressioni nella loro corrente interna.

L'impulso ricevuto dal liquido negli spazi endolinfatici per tensione elastica di tutte le arterie e le guaine racchiuse nel sacco aracnoideo si comunica al liquido aracnoideo medesimo. Ebbene la somma delle azioni vasali che il liquido aracnoideo risente nella cavità cranica supera la somma delle azioni analoghe che il liquido stesso riceve nella cavità spinale, onde l'aumento della pressione elastica endocranica è maggiore dell'aumento di pressione rachidico.

Siccome poi nella cavità cranica inestensibile il liquido non può dilatarsi e l'aumento di pressione non è compensato, mentre il liquido spinale è più libero di espandersi e di subire spostamenti, motivo per cui nella cavità rachi-

dica si stabilisce tosto il compenso, la differenza di pressione cagiona un'onda sistolica che dalla cavità cranica si propaga mano mano alla vertebrale.

Ad essa segue in opposta direzione un'onda diastolica, allorchè si riabbassa la pressione endocranica e pel ritorno delle arterie sopra sè stesse l'azione elastica vasale si compie in senso inverso. Così l'aumento endocranico di pressione determinato dall'onda arteriosa tende ad equilibrarsi ed a propagarsi a tutta la massa liquida, si diffonde nello speco, ove ha la sua maniera di essere ed ove si spegne.

Differente è il meccanismo dei movimenti respiratori del liquido cerebrospinale.

Con l'aumento della forza aspirante dell'orecchietta nella inspirazione e con la sua diminuzione nella inspirazione varia la pressione dei tronchi venosi intratoracici. Conseguentemente varieranno le sezioni di questi vasi e tenderanno a variare le sezioni delle vene ad essi affluenti (giugulari ed azigos). Le variazioni devono ripercuotersi sulla pressione del liquido cerebrospinale e sulla tensione dei suoi involucri, la quale sta in rapporto colla massa complessiva dei vasi immersi nel liquido.

Aggiungasi che i tronchi venosi intratoracici sono essi medesimi sollecitati dall'aspirazione toracica a dilatarsi. Epperò mentre nella inspirazione l'orecchietta si espande e fa da pompa aspirante sulla corrente reflua i tronchi intratoracici aumentano di calibro e diventano ausiliari dell'orecchietta. Le vene giugulari adunque risentono nel loro lume l'aspirazione toracica indirettamente per mezzo dell'orecchietta, della vena cava superiore e dei tronchi innominati.

L'azigos invece subisce nel suo lume la stessa azione indiretta esercitata sulla sua corrente da parte dell'orecchietta e della cava più nel suo decorso intratoracico un'azione diretta dell'aspirazione medesima che si esplica sulle sue pareti e che tende ad aumentare la sua sezione, e quindi a diminuire internamente la pressione, mentre nel suo decorso addominale risente l'aumento di pressione di questa cavità derivante dalla contrazione e dall'abbassamento del diaframma.

Queste azioni che avvengono sempre in fase concorde aiutano a richiamare ed a spingere il sangue verso l'orecchietta e ad intensificare quindi la corrente venosa dell'azigos.

Nelle espirazioni succede l'opposto.

Tutte le fluttuazioni di pressione che avvengono per opera degli atti respiratorî nelle giugulari e nelle azigos si comunicheranno alle vene endocraniche ed endorachidiche. Ma per le condizioni suddette essendo più forte e più diretto l'effetto dell'aspirazione dell'azigos, le fluttuazioni di pressione rachidiche avverrano in misura maggiore.

In conclusione le oscillazioni del liquido cerebro-spinale dipendono tutte da azioni elastiche vasali. Le oscillazioni sistoliche dipendono dall'azione del ventricolo: le oscillazioni respiratorie dall'azione dell'orecchietta sotto l'influenza del respiro e dell'aspirazione toracica. Tutte hanno la loro manifestazione materiale prevalentemente nello speco, ove trovano il compenso.

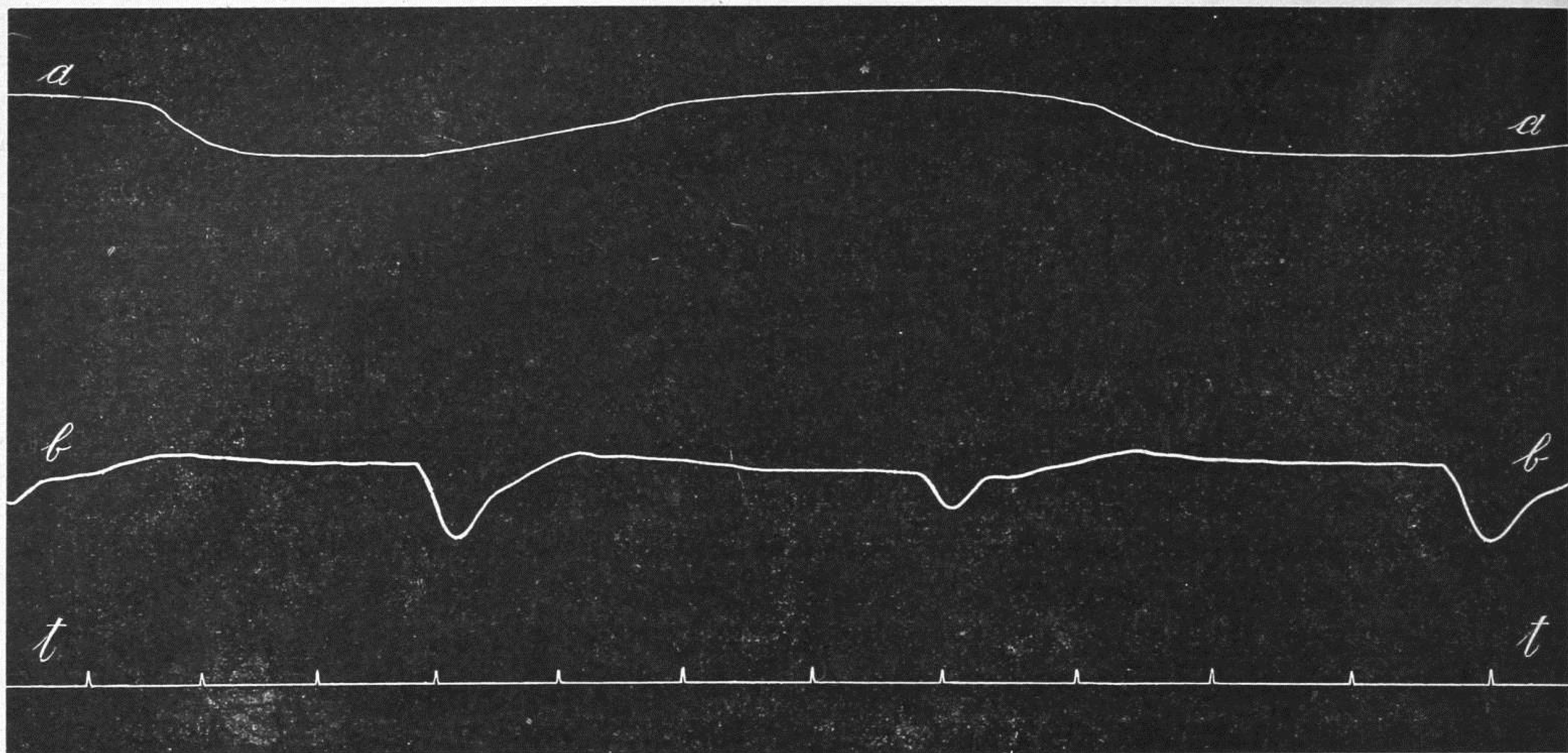


Fig. 24. — *Esperienza* 23 settembre 1915. — Cane del peso di Kg. 8.
Animale leggermente morfinizzato — Narcosi eterea.
Foglio I. — Cannula nello spazio occipito-atlantoideo.
a a = oscillazioni del liquido cerebro-spinale. — *b b* = respiro. — *t t* = tempo in secondi.

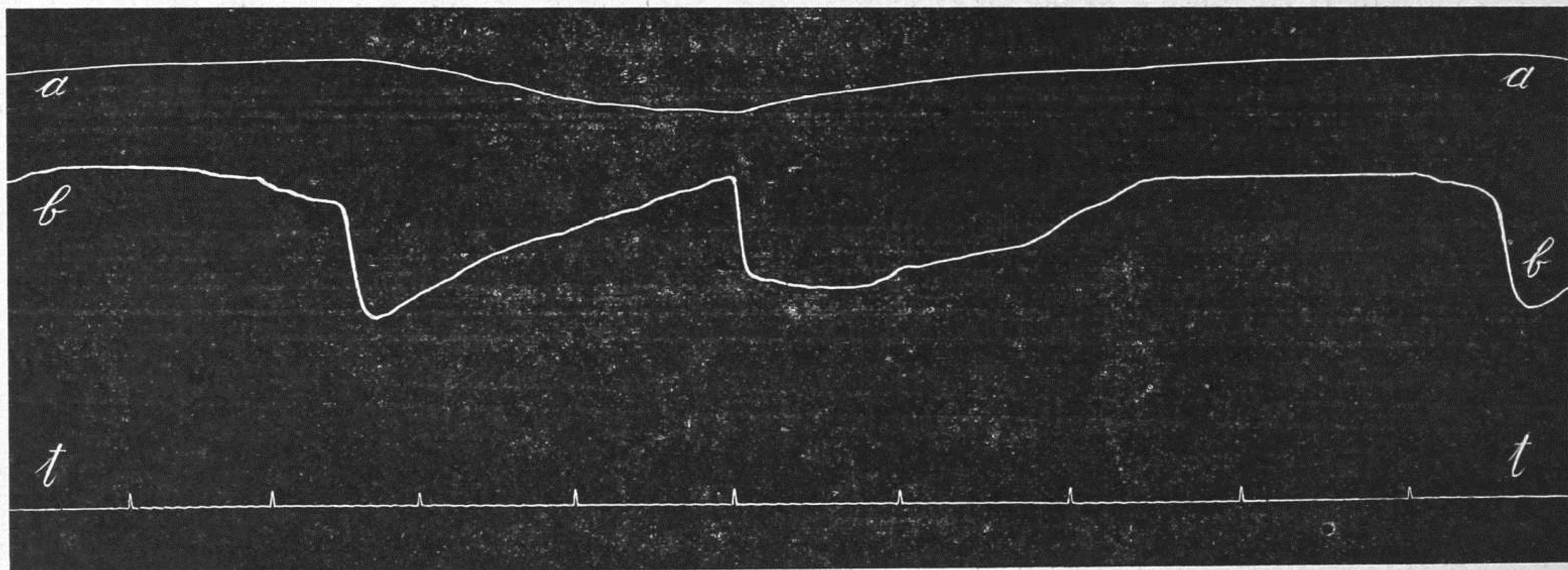


Fig. 25. — *Esperienza* 23 settembre 1915. — Come sopra.
Foglio III. — Trapanazione del cranio — Dura madre integra.
a a = oscillazioni del liquido cerebro-spinale. — *b b* = respiro. — *t t* = tempo in secondi.

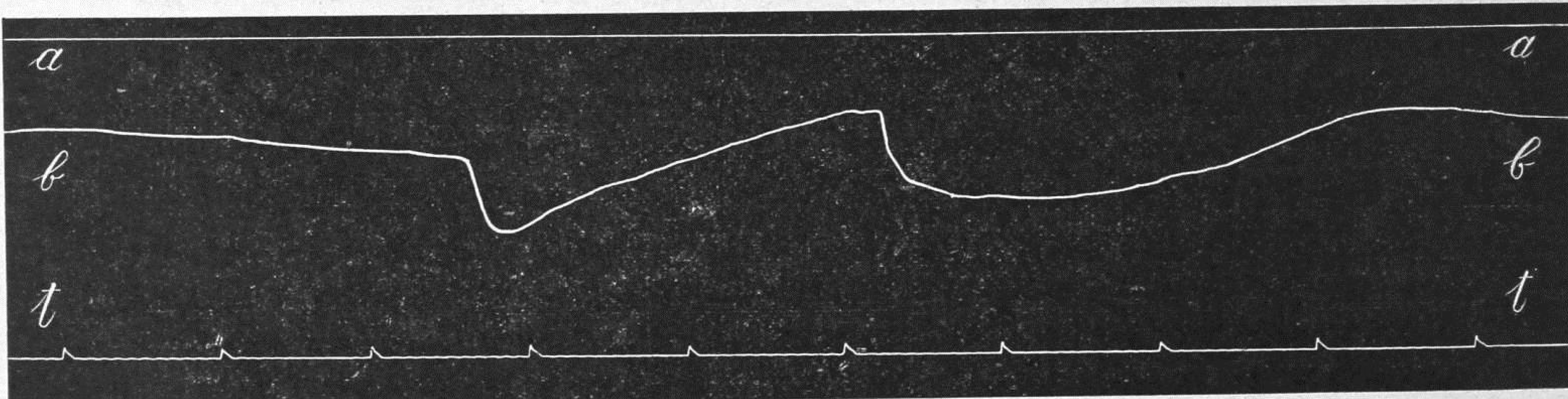


Fig. 26. — *Esperienza* 23 settembre 1915. — Come sopra.
Foglio IV. — Trapanazione del cranio — Dura madre incisa.
a a = Scomparsa delle oscillazioni del liquido cefalo-rachidico raccolte dalla cannula occipito-atlantoidea. — *b b* = respiro. — *t t* = tempo in secondi.

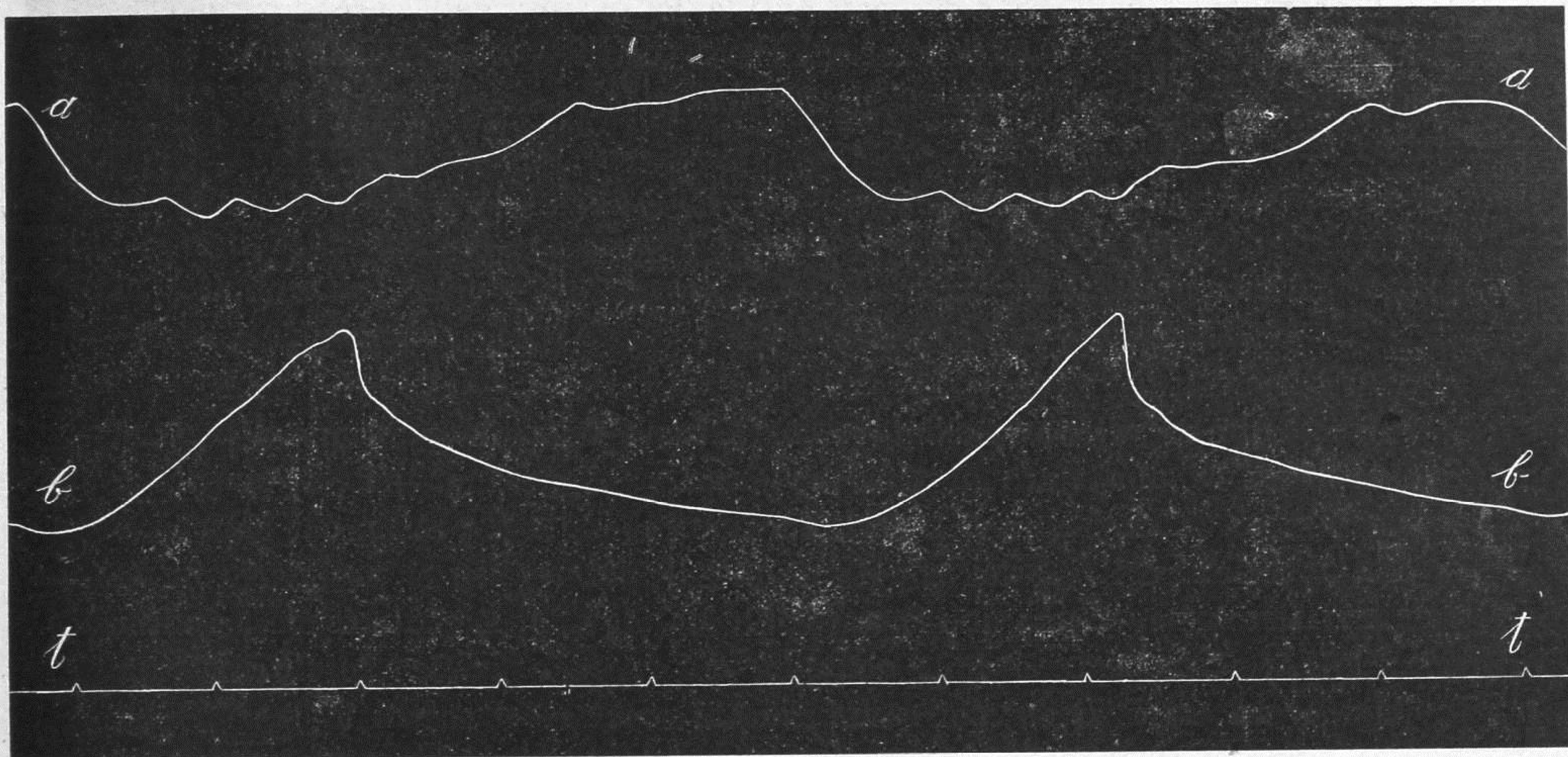


FIG. 27. — *Esperienza* 14 ottobre 1915. — Cane spinone del peso di Kg. 15.
Narcosi morfinico-eterea.
Cannula nello spazio occipito-atlantoideo
a a = Oscillazioni del liquido cefalo-rachidico.
b b = respiro.
t t = tempo in secondi.

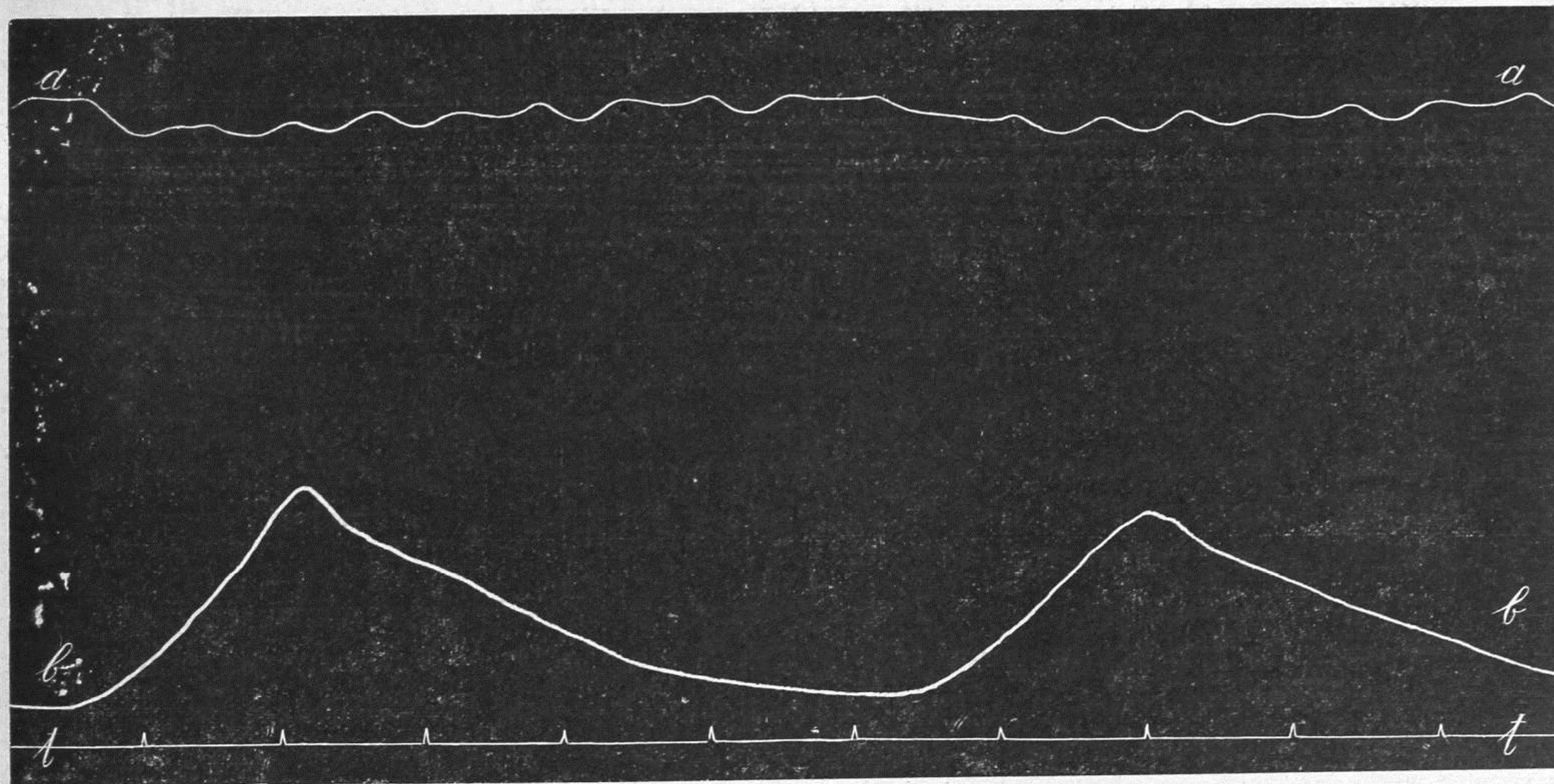


FIG. 28. — *Esperienza* 14 ottobre 1915. — Cane spinone.
Cannula occipito-atlantoidea — Trapanazione del cranio a destra — Dura madre integra — Dopo pochi minuti dalla trapanazione del cranio.
a a = Oscillazioni del liquido cerebro-spinale. Quasi mancanti le oscillazioni respiratorie.
b b = respiro.
t t = tempo in secondi.

L'abolizione completa dei movimenti e la discesa della pressione del liquido cefalo rachidico all'atmosferica, che si verificano immediatamente colla morte dell'animale per la cessazione dei battiti del cuore e del respiro dimostrano che anche la pressione costante del liquido cerebro-spinale non è una pressione statica, sibbene una pressione comunicata dalla tensione elastica vasale pel turgore medio dei vasi durante la circolazione fisiologica ed a cui si contrappone la reazione elastica dell'involucro meningeo nella parte cranica di elasticità debolissima e praticamente nulla e nella parte spinale di elasticità pronunciata.

In ripetute esperienze constatavo che il sacco aracnoideo pieno del proprio liquido resta in uno stato di tensione elastica. Epperò quando si punge, si incide il sacco aracnoideo o vi si introduce una cannula per modo che sia messo in comunicazione coll'esterno le pulsazioni delle arterie che si traducono in un aumento di volume, creano uno spostamento del liquido, il quale tende a fuoruscire dall'apertura fatta o dalla cannula. Ma uscendo quella piccola quantità di liquido che corrisponde alla costrizione di volume del sacco, la tensione di esso si annulla ed il liquido resta semplicemente sotto la propria pressione idrostatica.

In allora le espansioni vasali non sono più risentite dall'involucro meningeo che è divenuto incapace di reazioni elastiche, e le oscillazioni del liquido cessano sull'apparecchio registrante.

Gli aumenti e le diminuzioni di volume indotti nel contenuto del sacco dalle pulsazioni si traducono in semplici innalzamenti ed abbassamenti di livello che faranno traboccare il liquido dalla apertura fatta, oppure in una periodica entrata ed uscita di aria, se essendo penetrata per l'incisione una bolla d'aria, si è sovrapposta alla colonna liquida.

L'aracnoide per la sua sottigliezza, sebbene costituita da fibre connettive ed elastiche e da un rivestimento endoteliale, non avrebbe resistenza e contrattilità sufficiente, se non fosse rivestita e protetta dalla dura madre, il vero sacco elastico mantenuto in tensione dal liquido. Nella cavità cranica la dura madre e per suo intermezzo l'aracnoide, trovasi a contatto colla teca ossea rigida, irriducibile ed inestensibile, nello speco vertebrale tra la dura meninge e la colonna esiste lo spazio perimeningeo, contenente dell'adipe lasso, molle e cospicui plessi venosi direttamente comunicanti per numerose anastomosi coi plessi venosi extra-rachidici.

Se la dura madre spinale fosse inestensibile come la dura madre cranica per contatto immediato colla teca rigida osteo-fibrosa e non esistesse nella cavità cranio-rachidica un punto di sfogo agli aumenti di pressione ogni deformazione elastica vasale sarebbe impedita come se i vasi stessi fossero rigidi. Invece l'aumento di pressione della cavità cranica trova uno sfogo nel canale vertebrale, ove viene compensato dall'uscita di una eguale quantità di sangue, che si versa dai plessi venosi endorachidici negli extrarachidici e dalla cedevolezza e compressibilità dell'adipe perimeningeo. Per cui la deformazione vasale può compiersi e si ripercuote sul liquido delle guaine.

Debbo avvertire che alcune volte nelle esperienze sui cani ho visto riprendere o persistere le oscillazioni del liquido cefalo-rachidico non ostante che nei fori di trapanazione avessi escise le meningi cerebrali o le spinali od entrambe. Se non chè l'apertura fatta può virtualmente chiudersi per naturale costrizione e restringimento delle meningi, per adesione delle meningi stesse bagnate dal liquido cefalo-rachidico, per formazione di grumi sanguigni, per ernia cerebrale, che faccia da tampone nella breccia ossea.

In simili circostanze, riproducendosi il poco liquido fuoruscito, il sacco meningeo si conserva o si rimette in tensione e riprende o continua a funzionare come sacco elastico.

Il serbatoio sub-aracnoideo si comporta come un risuonatore del ventricolo e dell'orecchietta del cuore in tutte le azioni derivanti alle arterie ed alle vene encefalo-midollari e nello stesso tempo funge da smorzatore delle brusche oscillazioni di pressione e quindi dei colpi di ariete.

Si è tanto parlato e scritto sul polso cerebrale, ma a teca ossea integra non esiste il polso cerebrale. L'arrivo delle onde arteriose nel cervello non determina alcun scuotimento a cagione della resistenza della teca ossea e della reazione elastica del sacco durale, per cui, essendo il cervello immerso nel liquido ad ogni pulsazione nel suo interno corrisponde per trasmissione del liquido stesso e ripercussione del sacco elastico durale-rachidico un'azione uguale e contraria nel suo esterno, onde la massa rimane imperturbata.

I sollevamenti visibili ed i rilievi grafici che si ottengono sopra breccie craniche per cedimento dei tessuti molli che le delimitano, ritenuti generalmente l'espressione del polso cerebrale sono invece l'effetto e la rappresentazione indiretta, talora precisa e fedele ma tal'altra inesatta, parziale ed incompleta delle oscillazioni di pressione del liquido cefalo-rachidico in dipendenza dei cangiamenti pulsatori e respiratori di volume dei vasi immersi nel liquido medesimo e dei colpi di ariete vasali (1).

Essendo il sacco elastico durale chiuso e riempito dal liquido cefalo-rachidiano incompressibile, senza alcuna bolla gazosa, ogni pulsazione dei vasi sanguigni entrostanti, che determina un aumento od una diminuzione del volume dei vasi stessi, si trasporta in una corrispondente dilatazione o riduzione elastica del sacco durale in luogo propizio, dilatazione e riduzione, che rappresentano un aumento od una diminuzione della pressione, che esso involucro durale esercita sul liquido contenuto.

Nella cavità cranica per reazione dell'involucro osseo rigido, l'aumento di volume che tenderebbe a prodursi per effetto dell'onda arteriosa non avrebbe modo di compensarsi, e la deformazione vasale non potrebbe avvenire; ma trova sfogo nel canale vertebrale, ove è compensato dalla uscita di una eguale quantità di sangue che si versa dai plessi venosi endo-rachidici negli extrarachidici e dalla cedevolezza e compressibilità dell'adipe perimeningeo.

---

(1) Francesco Pedrazzini. *Sul cosiddetto polso cerebrale e sulle oscillazioni pletismografiche nello studio della circolazione encefalica.* L'Ospedale Maggiore, n. 8-10, agosto-ottobre 1919.

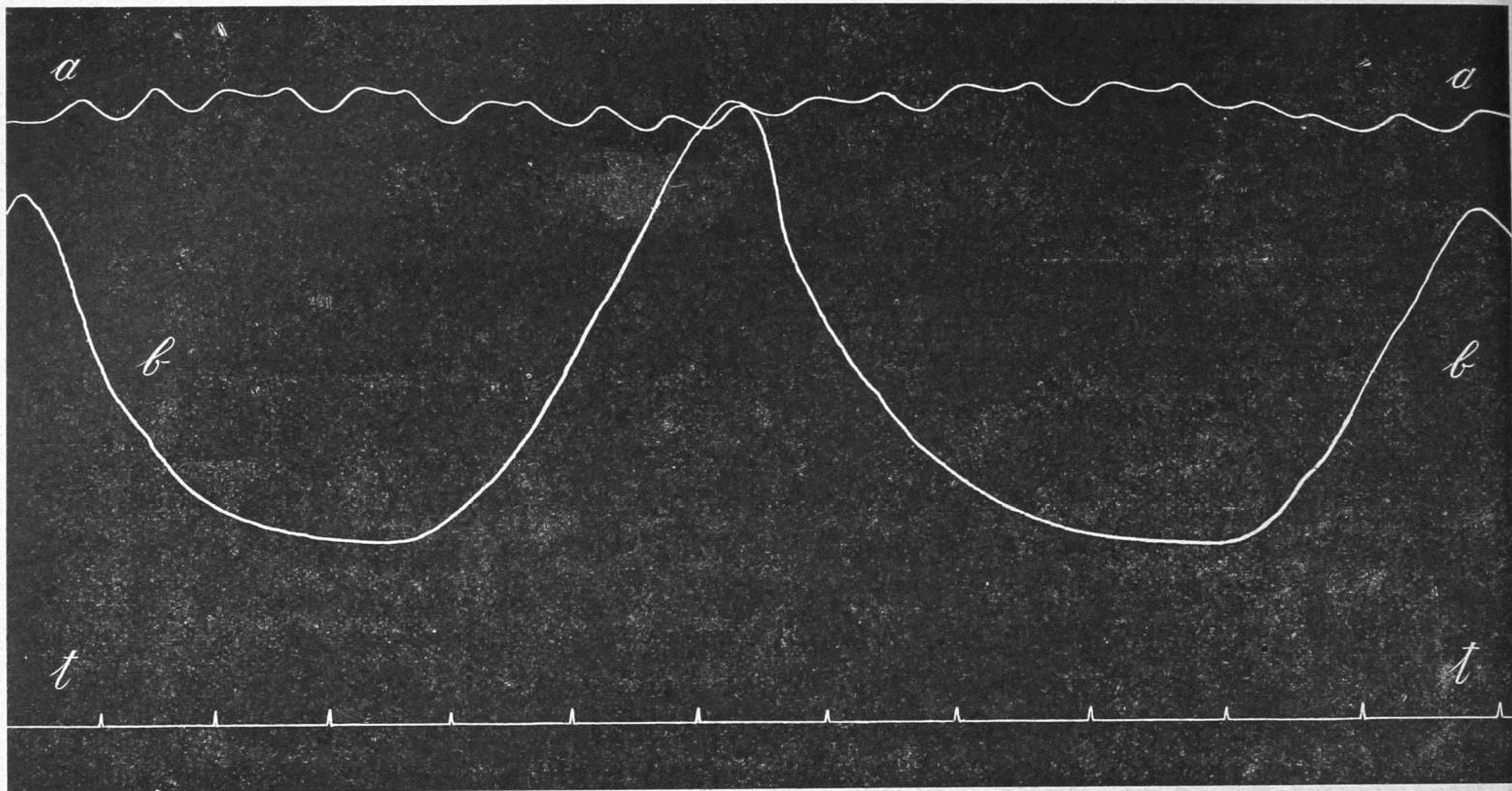


FIG. 29. — *Esperienza* 14 ottobre 1915. — Cane spinone Kg. 15.
Cannula occipito-atlantoidea — Trapanazione del cranio a destra — Meningi integre —
Dopo mezz'ora dalla trapanazione.
a a = oscillazioni del liquido cerebro-spinale.
b b = respiro.
t t = tempo in secondi.

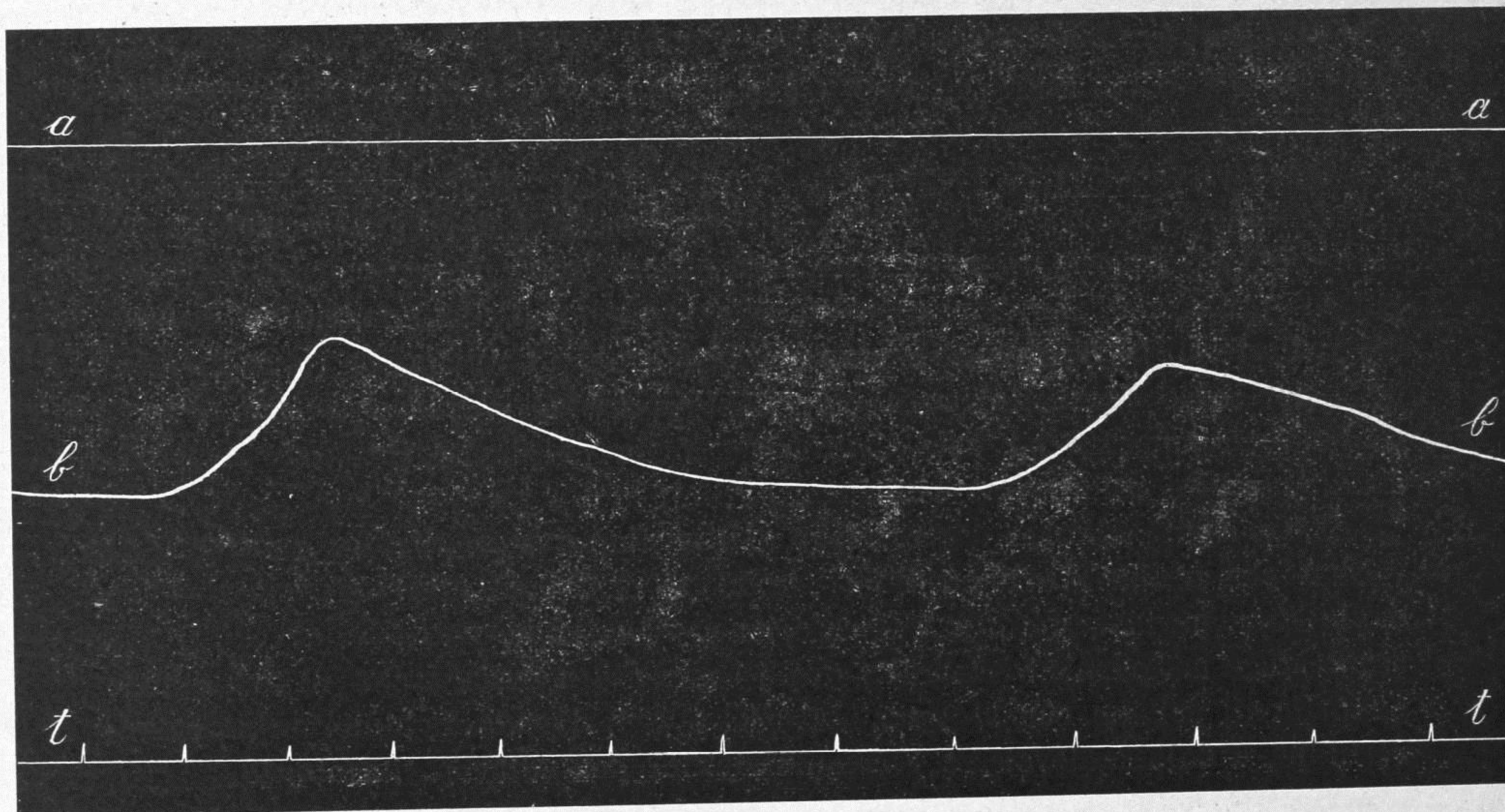


FIG. 30. — *Esperienza* 14 ottobre 1915. — Cane spinone Kg. 15.
Cannula nello spazio occipito-atlantoideo — Dura madre ed aracnoide incise.
a a = Scomparsa delle oscillazioni del liquido cerebro-spinale.
b b = respiro.
t t = tempo in secondi.

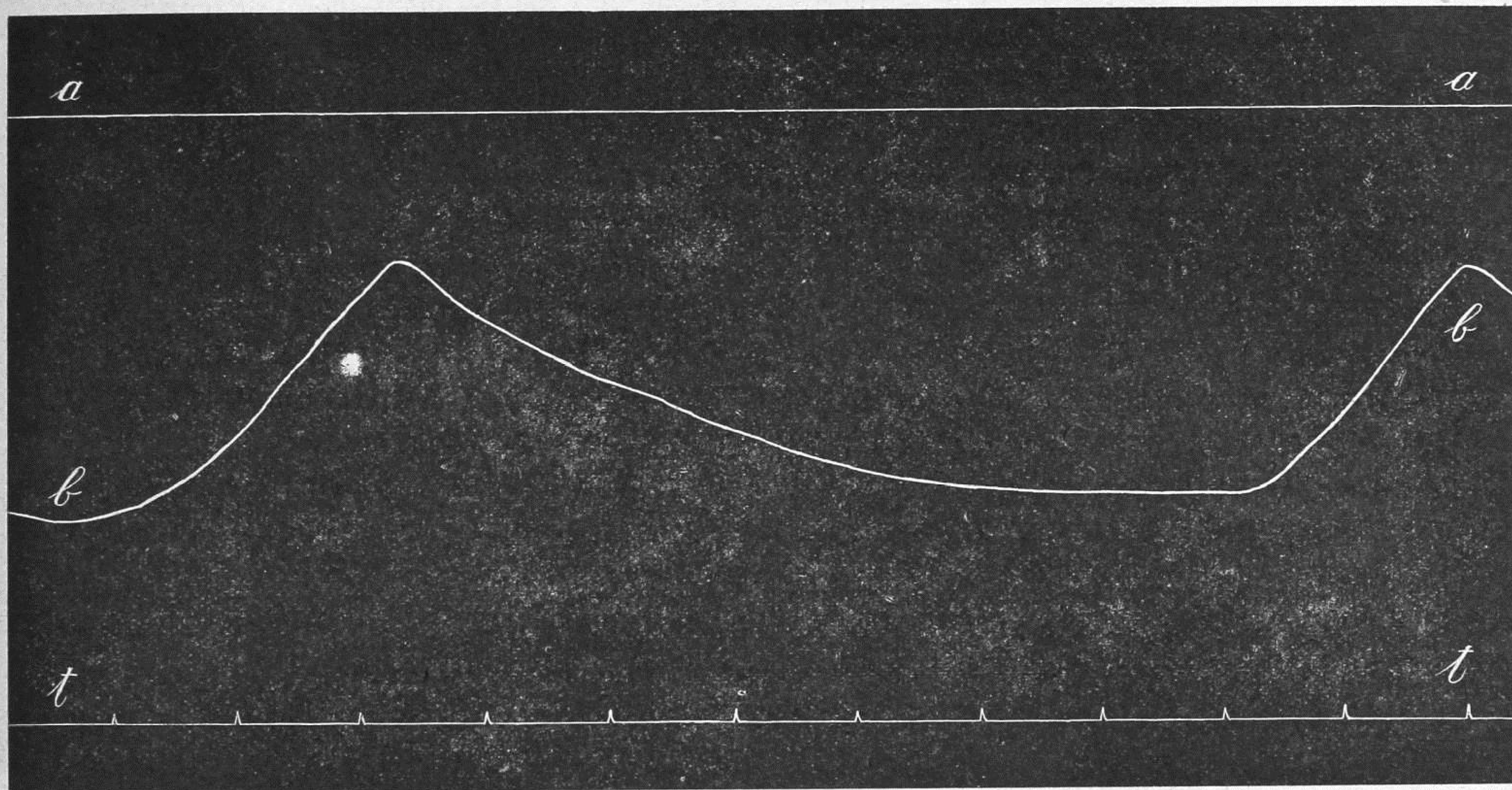


FIG. 31. — *Esperienza* 14 ottobre 1915. — Cane spinone Kg. 15.
Un'ora ed un quarto dopo l'incisione dell'aracnoide.
a a = Dalla cannula occipito-atlantoidea non si hanno oscillazioni.
b b = respiro.
t t = tempo in secondi.

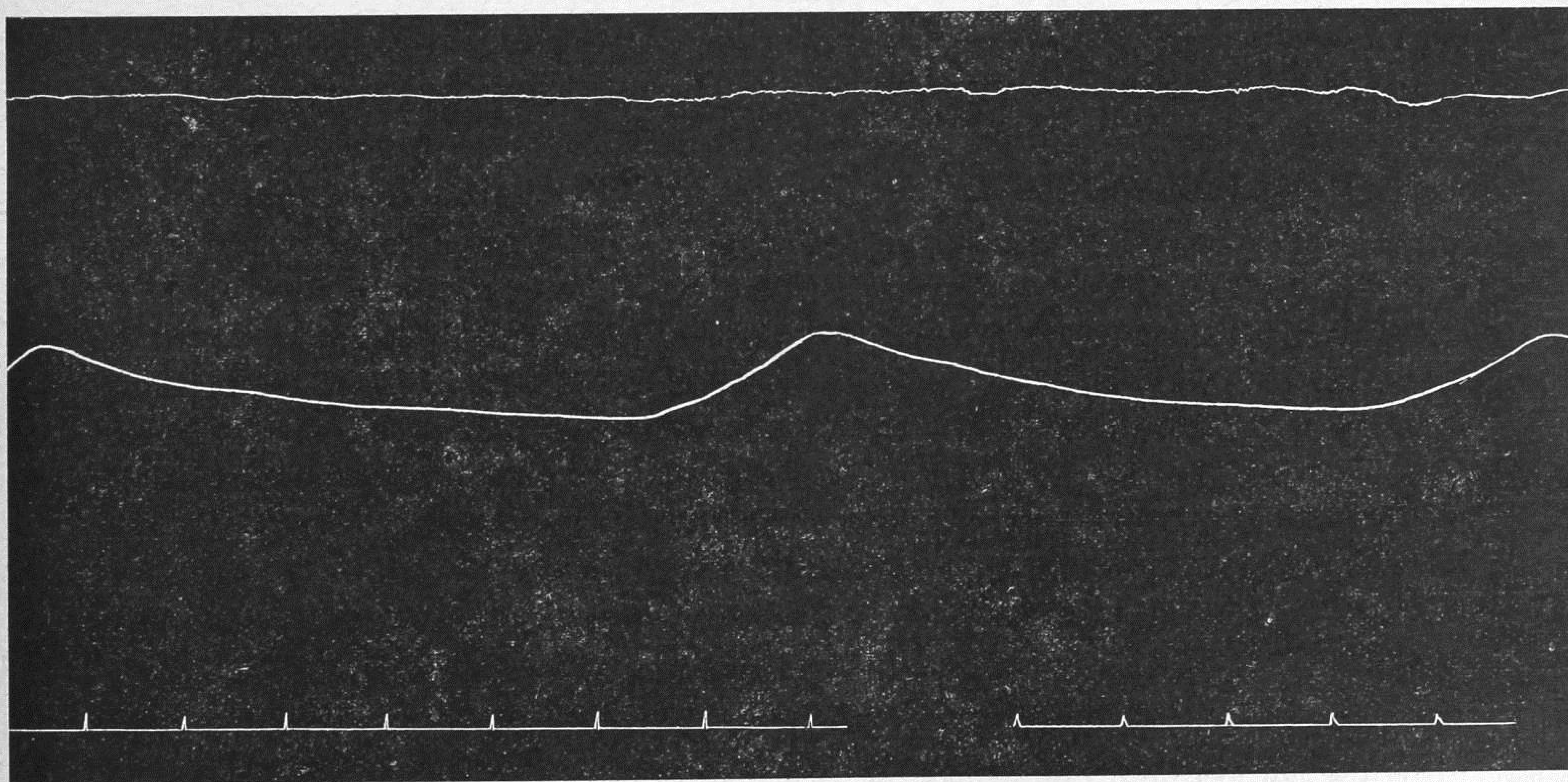


FIG. 32. — *Esperienza* 14 ottobre 1915. — Cane spinone Kg. 15.
Trapanazione del cranio — Apertura della dura madre e dell'aracnoide — Timpano a bottone applicato direttamente sopra le circonvoluzioni cerebrali erniose.
a a = Pulsazioni cerebrali.
b b = respiro.
t t = tempo in secondi.

Orbene, non hanvi nel cervello i ventricoli che possono fornire l'accennato compenso? Perchè dunque tale compenso non si avvera entro la cavità cranica medesima nei ventricoli?

In passato era diffusa la credenza che allo stato normale i ventricoli fossero pieni di liquido. Questa erronea opinione si riverberava in patologia.

Il Duret nella sua opera del 1878 nel capitolo « Mécanisme du choc céphalo-rachidien » ammetteva che nelle cadute sulle regioni parieto-temporali si formasse un cono di depressione nel luogo percosso, ed alla estremità opposta dell'asse di percussione un cono di sollevamento della volta cranica; che invece nelle cadute sulla regione frontale o sul vertice al cono di depressione del luogo percosso non corrispondesse un cono di sollevamento, perchè la base cranica, sostenuta dalla colonna rachidica, non poteva inflettersi. Riteneva pertanto che in questo caso lo sforzo della forza viva fosse portato sui centri nervosi, ed il liquido cacciato dai ventricoli dal cono comprimente attraversasse l'acquedotto di Silvio e facesse irruzione nel ventricolo bulbare, il quale per la sua disposizione conica figurava un cono di sollevamento già preparato.

A sostegno di quest'ipotesi il Duret soggiungeva:

« Faites une ouverture par le trépan au crâne d'un chien du côté droit par exemple, par une ouverture de même nature, faite sur l'autre côté à gauche, observez ce qui survient, lorsque vous appliquez le doigt par la première ouverture sur l'hémisphère droit. Vouz voyez, au moment même de l'application du doigt à droite, l'hémisphère gauche venir faire saillie dans l'ouverture correspondante. Ce n'est pas que vous l'avez simplement repoussé par l'intermédiaire de la compression exercée sur l'hémisphère droit (la faux de la dure-mère et une série d'autres conditions mécaniques s'opposent à un tel déplacement des hémisphères) c'est que vous avez chassé une partie de liquide du ventricule droit, dans le ventricule gauche, et que le liquide ainsi déplacé est venu soulever la voûte du corps calleux et l'hémisphère gauche... ».

Nel 1911 nella mia memoria « Anatomia morfologica e meccanismo di resistenza del cranio » notavo che è un concetto puramente astratto e non corrispondente ai fenomeni fisici che un colpo dato sul cranio vi produca in grazia dell'elasticità un cono di depressione nel luogo percosso ed un cono di sollevamento all'estremità opposta dell'asse di percussione. E neppure si può ritenere che la deformazione elastica si circoscriva alla località del colpo ed al punto opposto formandovi dei coni. Come in una volta la deformazione elastica che avviene nel punto percosso si trasmette in tutta la lunghezza delle superfici curve interessate dall'uno all'altro degli archi limiti o di imposta della volta.

Di norma i ventricoli contengono una piccolissima quantità di liquido. Il liquido invece è raccolto negli spazii sub-aracnoideali. Allorchè si pratica una apertura nel cranio e non si lede la dura madre si toglie in quella superficie la resistenza della teca ossea inestensibile. La dura madre, essendo cedevole, si lascia sollevare alquanto dalla pressione fisiologica positiva del liquido cerebrospinale. La stessa cosa succede se simmetricamente alla prima si fa una seconda apertura.

Quando poi con un dito si chiude una delle aperture e si deprime in essa la dura madre, si riduce la capacità interna e si aumenta proporzionalmente la pressione ed allora la dura madre nel luogo della seconda apertura sollecitata da una pressione maggiore viene ancora di più sollevata.

Intorno alla capacità dei ventricoli ed alla quantità del liquido in essi contenuto, anche i testi recenti di anatomia più accreditati e più estesi tacciono o sorvolano. Il Chiarugi (1) si limita a dire che il liquido cefalo-rachidico si trova anche nell'interno delle cavità ventricolari e che l'umore contenuto entro i ventricoli è identico al liquido cefalo-rachidiano.

P. Poirier ed A. Charpy scrivono che la quantità del liquido intraventricolare è piccolissima (très minime). Le faccie opposte dei ventricoli sono a contatto e solamente inumidite (2).

Per la pratica inveterata nelle sezioni di cervelli umani, freschi, entro e fuori del cranio, induriti in bagno o talvolta fissati in posto con formalina secondo il metodo di Pierre Marie (3), e per qualche vivisezione sperimentale di animali, non potei rinunciare alla personale constatazione che i ventricoli cerebrali sono cavità distensibili, reali e non soltanto virtuali.

E da oltre dieci anni mi è parso di dover invertire la questione. Invece di discutere come il liquido ventricolare esce, stimai opportuno, seguendo il rilievo anatomico, di indagare perchè nelle condizioni fisiologiche il liquido subaracnoideo non penetra nei ventricoli, non li riempie, non li distende.

Non è ammissibile che la pressione fisiologica intraventricolare superi la sub-aracnoidea, dal momento che la causa che mantiene positiva la pressione endocranica, la pulsazione arteriosa, agisce prevalentemente sul liquido extraventricolare.

Le grosse arterie cerebrali attraversando il serbatoio sub-aracnoideo prima di suddividersi, non hanno guaina e spazio endolinfatico periferico, onde comunicano il loro impulso direttamente al liquido.

La rete dei piccoli vasi piali è immensamente più estesa e più ricca di quella delle pareti dei ventricoli. La tela coroidea ed i plessi coroidei sono rivestiti dalla membrana ependimale e non seguono tutta la parete dei ventricoli come la pia segue tutta la superfice del serbatoio subaracnoideo, le sue rivelatezze e le inflessioni.

Deve quindi esservi una condizione particolare che allo stato ed alla pressione fisiologica impedisce la penetrazione del liquido aracnoideo (più propriamente si direbbe piale) nei ventricoli.

Ricerche del Dejerine (4) mostrarono che il foro di Magendie è di dimensioni variabili. Ora è largo da quattro a cinque millimetri, ora è piccolissimo capace appena della capocchia di uno spillo, talvolta fenestrato, reticolato o mascherato da numerose trabecole fibrose sottoaracnoidee, che si inseriscono in vicinanza del foro, lo restringono e lo ricoprono.

---

(1) Chiarugi. *Istituzioni di anatomia dell'uomo*, vol. III, pag. 429.
(2) P. Poirier et A. Charpy. T. III, fasc. 1°, pag. 147.
(3) Pierre Marie. *La pratique neurologique.* — Masson et C., éditeurs, 1911, pag. 1345
(4) V. Dejerine. *Anat. des centres nerveux.*

Il verme inferiore del cervelletto si colloca di contro al foro di Magendie, ed anch'esso lo ricopre.

I fori laterali di Luschka sono pure molto variabili d'aspetto, forma e dimensioni. Per lo più sono nascosti dalle radici del nono e del decimo paio dei nervi cranici, e da trabecole sottoaracnoidee spesso numerose. Inoltre dai fori di Luschka escono i plessi coroidei laterali a guisa di un *bouquet* che sporge da un vaso, così diceva il Bochdalek, che li scoperse.

L'acquedotto di Silvio, che fa comunicare il quarto ventricolo col terzo, è un canale piccolo, capillare, lungo in media 14 mm.

Egualmente piccoli ed occupati dai plessi coroidei sono i fori di Monro, fra il ventricolo medio ed i ventricoli laterali.

Le condizioni anatomiche dei fori di Magendie, di Luschka, dell'acquedotto di Silvio, dei fori di Monro, mi facevano credere che il liquido cefalo-rachidico incontri al loro passaggio delle resistenze di adesione, le quali alla pressione aracnoidea normale non sono vinte, onde il liquido non può penetrare nei ventricoli.

Supposto P la pressione che insiste sul liquido degli spazi aracnoidei, P' la pressione esistente nei ventricoli, A le resistenze di adesione che si oppongono alla penetrazione del liquido attraverso i fori di Magendie, di Luschka e nell'acquedotto di Silvio, nello stato fisiologico P sarà uguale a $P' + A$ $(P = P' + A)$.

Ne viene che i fori di Magendie, di Luschka, di Monro e l'acquedotto di Silvio compiono l'ufficio di valvole. Orbene se i ventricoli sono cavità reali soltanto parzialmente occupate dal liquido, nello spazio lasciato libero dal liquido devono contenere un fluido aeriforme.

Conviene sapere quale sia questo fluido aeriforme pei rapporti che intercedono fra contenuto liquido e gassoso, per valutare nelle diverse contingenze di essi la forza elastica di cui la sostanza gassosa è capace e per sapere in qual modo scompare, se per assorbimento o per condensazione, quando il ventricolo si riempie di liquido e si forma l'idrope.

Asportata la calotta cranica di cadaveri umani senza ledere la dura madre, con un tre quarti infisso nei ventricoli li riempivo di una soluzione di bleu di metilene, mentre per un secondo tre quarti, parimenti infisso nei ventricoli, il gas che ne fosse discacciato doveva raccogliersi in una provetta capovolta, trequarti, tubo e provetta essendo previamente ripieni di acqua. Mai vidi raccogliersi delle bolle gasose nella provetta anche favorendone l'uscita dai ventricoli con pressioni esercitate sulla dura madre. Ma pensiamo ora alle condizioni fisiche dei ventricoli.

Esistendo nei ventricoli una tenue quantità di liquido cerebro-spinale composto di 98.74 % di acqua, uno spazio vuoto ed una temperatura di 37°, l'acqua svapora. Si forma del vapore acqueo in tale quantità che la sua tensione eguagli la forza evaporante del liquido. In allora lo spazio è saturo; la tensione e la densità del vapore sono massime. Fisiologicamente questa condizione rimane costante. Se lo spazio libero dal liquido viene ristretto o dilatato, accade la liquefazione di una parte del vapore preesistente o la svaporazione di un'altra

parte del liquido, sinchè il vapore presenta la stessa densità e la stessa tensione di prima.

Se tutto lo spazio viene occupato dal liquido, tutto il vapore si condensa. Le mie prove or dette, facevano escludere la presenza di un gas nei ventricoli, non però l'esistenza del vapor d'acqua che razionalmente si è condotti ad ammettere.

Moltissimi ritengono che il liquido cerebro-spinale sia secreto nei ventricoli dai plessi coroidei e dall'ependima. Sarebbe almeno strano che un liquido producendosi nei ventricoli sia scarso entro di essi e si raccolga in copia di gran lunga maggiore tutto attorno all'asse nervoso. D'altronde se il liquido si produce nei ventricoli, quando le comunicazioni ventricolari cogli spazi aracnoidei mancano congenitamente o sono interrotte, ed i ventricoli sono chiusi, donde proviene il liquido che circonda esteriormente tutta la massa nervosa encefalica e spinale?

E viceversa se si produce al di fuori, come si genera l'idrocefalo ventricolare chiuso?

Il liquido extra-ventricolare è identico all'intra-ventricolare. Le arteriole piali, in diretto contatto colla grande cavità sub-aracnoidea, e le arteriole cerebrali, circondate dalle guaine e dagli spazi endo-linfatici, presentano una considerevole analogia coi glomeruli renali, a parte la conformazione a gomitolo del glomerulo piuttosto che la ramificata delle arterie cerebrali, che non influiscono sul principio fisico.

Nell'uno e nell'altro organo havvi un vaso sanguigno sotto pressione entro una cavità a pressione minore.

Dal glomerulo renale filtra l'acqua dell'urina, a cui si aggiungono i prodotti di secrezione dei tubuli. Dalle arteriole cerebrali filtrerà l'acqua del liquido cefalo-rachidiano, in cui si verseranno i prodotti del ricambio cellulare, fra cui non sono da escludere i prodotti di secrezione dei plessi coroidei e dell'ependima.

Ammessa l'origine vasale del liquido cefalo-rachidiano e le suddette resistenze al suo passaggio nei ventricoli si spiega perchè di norma si produce e si raccoglie in molto maggior copia nel serbatoio aracnoideo che nei ventricoli, prima di tutto per la copia dei vasi esistenti in proporzione delle superfici, secondariamente per le condizioni diverse che vi sono fatte alla trasudazione del liquido.

La pia madre cerebrale è estremamente vascolare a tal punto che in certi luoghi la trama congiuntiva, che la costituisce, scompare quasi tra gl'innumerevoli vasi capillari che essa sopporta (1).

La pia madre si prolunga sotto forma di pieghe (tela coroidea, plessi coroidei) che sembrano penetrare nei ventricoli (pia madre interna) e la vascolarizzazione sua è sopratutto sviluppata in corrispondenza di questi prolungamenti, al punto da sollevare l'epitelio e da costituire dei fiocchi vasali (villo-

(1) A. Prenant, P. Bonin, L. Maillard. *Traité d'Histologie*, tom. II, pag. 185.

sità corioidee). Ivi però vasi e connettivo di origine piale, sono coperti nella superficie ventricolare dalla membrana cerebrale epiteliale, che ha il valore morfologico di un epitelio ependimale ed è a sua volta compresa tra due membrane limitanti, l'una esterna che la separa dal tessuto piale, l'altra interna che è una cuticola formata dalla base delle cellule superficiali delle cellule epiteliali.

Fisicamente questi strati devono costituire una resistenza posta sulla parete filtrante dei vasi coroidei, in confronto dei piali, epperò alla pressione sanguigna fisiologica la filtrazione dai vasi coroidei è da credersi relativamente minore di quella dei vasi piali. Essa aumenterà patologicamente quando per ostacoli primitivi e secondari al circolo si elevi la linea dei carichi idraulici nel distretto cerebrale profondo o ventricolare, così da essere superata la maggiore resistenza della parete filtrante. In questo caso si genera l'idrocefalo.

La grande vascolarizzazione dei plessi coroidei congiunta ad uno stato fisiologico d'inferiorità filtrante fa sì che questi organi provvedano nelle condizioni normali al semplice bisogno di umettazione dei ventricoli; ma possono intervenire come potenti organi di riserva, quando in circostanze patologiche di aumentata pressione nel distretto circolatorio profondo, sono facilmente superate le resistenze delle membrane che li rivestono, ed è messa così in funzione tutta la loro capacità filtrante in ragione della superficie vascolare.

Il liquido cefalo-rachidico si raccoglie nel serbatoio sub-aracnoideo chiuso. Pel suo rinnovamento deve essere assorbito. Ed ecco come le arteriole mostrano le condizioni di un filtro che dal torrente circolatorio versa il filtrato nel serbatoio aracnoideo, così le vene prive di strato muscolare, a pareti esilissime, in contatto col liquido cerebro-spinale, sottoposte ad una pressione maggiore di quella che esiste nel loro lume, costituiscono un secondo filtro che riprende il liquido e lo ridona al torrente circolatorio.

Il mantenersi costante della quantità fisiologica del liquido cerebrospinale dipende dalla regolare e proporzionale funzione di questi due filtri e dallo sviluppo armonico dei vasi.

Lo sviluppo irregolare e sproporzionato dei vasi, i disturbi circolatori, una normale permeabilità dell'uno o dell'altro sistema filtrante apporteranno delle alterazioni nella quantità del liquido, ed al contrario le alterazioni nella quantità del liquido avranno conseguenze sul circolo.

Finora i patologi hanno considerato unicamente gli aumenti anormali del liquido non le conseguenze morbose del difetto di produzione di esso, più difficili a comprendersi. Ma anche a questa circostanza bisognerà porre attenzione.

Si sono distinti gli idrocefali in *primari e secondari*. Io penso che non esistano idrocefali primari e che l'idrope interna, esterna o totale, sia sempre un'alterazione secondaria sintomatica anche quando non è manifesta una causa macroscopica.

Non stimo opportuno di fermarmi sugli idrocefali esterni parziali per atrofie cerebrali circoscritte, facilmente spiegabili per riduzione del contenuto solido in cavità chiusa ed irreducibile, e conseguente aumento del liquido. E neppure m'intrattengo ora sull'aumento del liquido subaracnoideo che accom-

pagna le meningiti sierose, gli edemi, i quali meritano una trattazione speciale, non foss'altro per il fatto apparentemente singolare che havvi talvolta edema spiccato della sostanza nervosa con poco liquido nei ventricoli e viceversa raccolte idrocefaliche copiose senza edema.

Il meccanismo di produzione degli idrocefali non può essere compreso se non si conosce il complesso giuoco emo-idraulico-encefalo-midollare.

Tale meccanismo naturalmente diversifica a norma delle azioni fisiche che dispiega l'elemento casuale.

Esamineremo brevemente (1):

1° L'idrope ventricolare da tumore degli emisferi cerebrali.

2° L'idrope ventricolare da tumore del mesocefalo e del cervelletto con le quattro diverse evenienze:

a) Quando il tumore comprime il seno retto o la vena di Galeno;

b) Quando chiude le comunicazioni fra i confluenti aracnoidei ed i ventricoli;

c) Quando esercita ad un tempo l'una e l'altra di queste azioni.

d) Quando non chiude le comunicazioni dei ventricoli col serbatoio aracnoideo e non comprime il seno retto o la vena di Galeno.

3° L'idrope ventricolare da chiusura delle comunicazioni dei ventricoli.

4° L'idrope da alterazioni delle arteriole cerebro-spinali.

Il cranio è un involucro resistente alle pressioni che normalmente lo sollecitano dall'interno.

Aumenta dentro il sacco durale il volume contenuto, aumenta la tensione del sacco, ed aumenta la pressione indotta nel liquido cerebro-spinale.

Sviluppandosi un tumore entro un emisfero cerebrale in ragione dell'aumento di volume, che il tumore induce, avverrà non solo nella cavità cranica, ma nell'intiera cavità cranio-rachidica un aumento di pressione. E quando quest'aumento sarà di tal grado da vincere le resistenze di adesione situate ai fori di Magendie, di Luschka, all'acquedotto di Silvio, ai fori di Monro, il liquido entrerà nei ventricoli.

Se la pressione extraventricolare P diventa maggiore di $P' + A$, le resistenze di adesione lungo le vie di comunicazione del serbatoio aracnoideo coi ventricoli sono superate, il liquido penetra dai confluenti subaracnoideali, nel quarto ventricolo, e da questo nel terzo, indi nei ventricoli laterali.

Inoltre la pressione del liquido aracnoideo in ragione dell'aumento che subisce per effetto dell'aumento di volume del contenuto cranio-rachidico indotto dal tumore, tende a deprimere le pareti flessibili dalla porzione anteriore del seno retto ed a produrre un restringimento del suo lume.

Fino a che adunque la pressione del sangue refluo ventricolare non sarà aumentata di tanto da controbilanciare la pressione del liquido subaracnoideo avverrà una riduzione di calibro della porzione anteriore del seno retto pro-

(1) Francesco Pedrazzini. *Degli idrocefali.* L'Ospedale Maggiore, n. 2, febbraio 1917. — Id. *Sugli idrocefali congeniti da alterazioni delle piccole arterie e sull'origine del liquido cefalo-rachidiano.* Il Policlinico, Sezione pratica, 1920.

porzionale alla differenza di pressione. Così esistendo ivi un ostacolo alla corrente reflua, la pressione al di sopra dell'ostacolo assume in tutto il distretto profondo un valore maggiore.

Avviene quindi un aumento di pressione nelle vene prossime al restringimento, nei capillari e nelle arteriole ventricolari, della tela e dei plessi coroidei e conseguentemente una maggiore filtrazione di liquido.

Ed è verosimile che fino allo stabilirsi del nuovo regime idraulico di equilibrio le stesse vene ventricolari, che prima agivano da organi assorbenti, ora funzionino in associazione con le arteriole e coi capillari da organi filtranti.

Nella valutazione dell'idrocefalo non bisogna però limitarsi a considerare la grossezza apparente del tumore, bisogna tener conto di tutti i fattori positivi e negativi che possono far variare il volume del contenuto della cavità cranio-rachidica.

Un tumore posto in un emisfero cerebrale quando agisca solo per l'aumento di volume che cagiona nel contenuto cranico, non arriverà a produrre un aumento di pressione sufficiente a vincere le resistenze di adesione alle aperture dei ventricoli ed a farvi penetrare il liquido, ad indurre stasi ed aumento della pressione sanguigna ventricolare, se prima non avrà determinato una certa distensione del sacco durale midollare, un'adeguata compressione dell'adipe perimeningeo e dei plessi venosi intrarachidici, fenomeni che possono variare di grado nei diversi soggetti.

Altri compensi possono pure in varia misura stabilirsi a norma dello sviluppo dell'asse nervoso in confronto alla copia del liquido preesistente. Per cui posto che a sistema idraulico integro la capacità della scatola cranio-vertebrale alla pressione fisiologica sia uguale alla somma dei volumi dell'encefalo e del midollo coi rispettivi contenuti sanguigni e del liquido cerebro-spinale, per condizioni patologiche saranno possibili le seguenti combinazioni:

1° Aumento della massa solida encefalo-midollare:

a) restando inalterato il volume del liquido. Si avrà un aumento del sacco durale di un volume uguale all'incremento della massa encefalica e conseguentemente aumento di pressione per reazione elastica del sacco;

b) con riassorbimento e diminuzione di volume del liquido. Risulterà un aumento di contenuto eguale alla differenza fra l'incremento della massa solida e la quantità del liquido assorbito, ed un aumento di pressione corrispondente a questa differenza;

c) con aumento pure del liquido. Ed allora l'aumento del contenuto e di pressione saranno corrispondenti alla somma dei due effetti.

Essendo per lo più l'aumento di pressione endocranica indotto dai tumori degli emisferi cerebrali e le conseguenti variazioni circolatorie solo subordinati all'incremento di volume del contenuto endo-cranico più di rado e men copioso di solito si produce per essi l'idrope, e clinicamente più tardivi e meno manifesti sono di regola i segni della esagerata pressione fra cui precipua la papilla da stasi.

Anche in casi di tumori voluminosi delle dette sedi, la raccolta idropica

può essere scarsa, dato che siano intervenuti dei compensi idraulici di assorbimento del liquido e di espansione della dura madre spinale.

Ma talora per eccezione dei tumori piccoli o di mediocre volume svoltisi negli emisferi cerebrali e nelle meningi delle convessità si accompagnano a raccolte liquide copiose.

Dalle mie note tolgo le seguenti osservazioni:

Aut. 355. Anno 1912. — Donna di 41 anni. Endotelioma della pia meninge del lobo frontale sinistro. Idrocefalo interno.

Aut. 483. 28 ottobre 1915. — Donna di 52 anni. Sarcoma parvirotondo cellulare della grossezza di un piccolo uovo di gallina, occupante i due terzi inferiori del lobo frontale destro. Idrocefalo interno. La presenza del tumore nell'emisfero destro ostacolava la dilatazione del ventricolo dello stesso lato e per contro cagionava una dilatazione forte del ventricolo medio e del ventricolo laterale sinistro e deviazione del setto lucido verso sinistra. A livello del talamo ottico il ventricolo laterale sinistro è di ampiezza almeno doppia del destro. Il corno posteriore sinistro è molto dilatato, mentre il destro si presenta in forma di fessura. Anche il corno sfenoidale sinistro è dilatato.

Aut. 378. 1916. — Donna di 28 anni. Tumore dell'emisfero cerebrale sinistro (lobo frontale). Idrocefalo.

Questi casi non infirmano la legge patogenetica dell'idrocefalo, ma per rintracciare la ragione bisognerebbe aver modo di istituire un completo esame dell'apparato emo-idraulico cerebro-spinale, in particolare ricercando se ad onta del piccolo o medio volume della neoplasia, per l'impianto di essa, per la grande ricchezza di vasi, per le loro modalità di sviluppo, non fossero considerevolmente modificate le condizioni circolatorie, e se nelle adiacenze del tumore, in sedi lontane o nell'intiera massa nervosa non fossero intervenute reazioni ed alterazioni delle tonache dei vasi stessi, tali da accrescere le resistenze al circolo con effetto di una maggior produzione di liquido; badando inoltre allo stato della dura madre spinale se per rigidità, per ispessimento, per aderenze di questa membrana, per sviluppo abnorme del connettivo e dell'adipe perimeningeo, per ristrettezza del canale rachidico, non dovesse essere menomato il compenso elastico. D'altra parte non devesi prescindere affatto dai fenomeni vitali ed anzitutto dalla struttura organica e dalla funzionalità variabile, donde possono provenire un vario grado di permeabilità e di riassorbimenti.

I tumori del mesocefalo e del cervelletto agiscono al pari di quelli degli emisferi cerebrali per l'aumento di contenuto e di pressione che apportano nella scatola cranica, ma sovente dispiegano effetti ancora maggiori a cagione dei loro rapporti. Se comprimono il seno retto o la vena magna di Galeno restringono e sopprimono la via fisiologica di deflusso del sangue ventricolare. L'ostacolo al circolo refluo genera rigurgito nel distretto circolatorio profondo o ventricolare, aumento di pressione in esso e conseguentemente aumento di secrezione del liquido nei ventricoli.

Il liquido che si produce in maggior copia si raccoglie nei ventricoli e non si versa all'esterno nel serbatoio subaracnoideo, pure essendo aperte le comunicazioni, e si forma l'idrope ventricolare libera o comunicante.

Prima che il liquido dell'idrope possa versarsi nel serbatoio subaracnoideo bisogna che la pressione ventricolare si elevi di tanto da eguagliare la extra ventricolare più da vincere le resistenze ai fori di comunicazione.

Dallo stato fisiologico di pressione:

$$P = P' + A$$

si passa:

$$P' = P + A.$$

Questa modificazione viene ad essere tanto più grande in quanto elevandosi la pressione intraventricolare s'innalza pure la pressione subaracnoidea, sia pel formarsi dell'idrope e relativo aumento di contenuto cranico, sia per i bisogni del circolo vicario.

Ostacolato o soppresso il deflusso sanguigno per la via del seno retto, il sangue dei ventricoli dovrà scaricarsi per le anastomosi delle vene profonde colle vene superficiali. Bisogna dunque che il sangue refluo dei ventricoli trovi la strada attraverso la sostanza degli emisferi per vasi più ristretti ed insufficienti, con maggiori superfici e maggiori resistenze di attrito.

Perciò aumenta l'attività del ventricolo sinistro del cuore e la pressione delle arterie, cresce di conserva la produzione del liquido e la reazione elastica del sacco meningeo.

Negli idrocefali da tumori degli emisferi cerebrali è l'aumento di volume del contenuto cranio-rachidico, che determina in primo luogo l'aumento di pressione del liquido, di seconda mano la resistenza sulla rete sanguigna capillare ed il restringimento relativo del seno retto.

Altrettanto verificasi negli idrocefali per tumori mesocefalici o del cervelletto non comprimenti il seno retto o la vena di Galeno, e non occludenti le comunicazioni dei ventricoli (acquedotto di Silvio, foro di Magendie).

(*Continua*).

Roma, 1921 — Tip. Cartiere Centrali. L. Pozzi, *resp.*

(48)

Anno XXVIII Roma 1° Luglio 1921 Vol. XXVIII-M (fasc. 7)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
DIRETTA DAL
Prof. VITTORIO ASCOLI
Direttore della R. Clinica Medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO:

I.

Sulla patogenesi dei versamenti pleurici
che sopravvengono nel corso di un pneumotorace artificiale

MEMORIA II.

Le pleuriti tubercolari

(con una tavola litografica a colori).

F. Dumarest
direttore del Sanatorio popolare
di Hauteville (Ain).

Dott. F. Parodi
medico assistente.

Considerazioni generali sulla fisiopatologia dei processi pleurici tubercolari.

In un nostro precedente lavoro (1) abbiamo distinte le pleuriti che si osservano nel corso di un pneumotorace artificiale, in spontanee o idiopatiche, e tubercolari.

Queste ultime le abbiamo ancora divise in tubercolari leggere o benigne e gravi o maligne; la classificazione da noi fatta poggiava allora esclusivamente sui caratteri clinici della evoluzione; uno studio più completo dell'argomento ci ha pertanto condotti alla differenziazione di caratteristiche citologiche che ci permettono di fare un diagnostico differenziale sicuro delle due forme e di prevederne fino ad un certo punto l'evoluzione.

La distinzione alla quale accenniamo è, come vedremo, relativa ed ha soprattutto un valore dal punto di vista pratico. Eziologicamente infatti am-

(1) *Policlinico,* Sezione Medica, fasc. 1°, 1921.

bedue i processi sono di origine tubercolare non solo, ma l'uno rappresenta un periodo di evoluzione dell'altro. La pleurite tubercolare del pneumotorace artificiale non è che una pleuropolmonite e perciò come tale possiede una anatomia patologica ben conosciuta sulla quale noi non ritorniamo.

Purtuttavia ci permettiamo qualche considerazione sulla fisiopatologia dei processi pleurici tubercolari del pneumotorace quale pensiamo essa sia, a nostro giudizio. Nella pleurite benigna che noi abbiamo denominato reattiva, i processi infiammatori che la originano sono senza dubbio meno gravi di quelli della forma maligna e ciò appare in modo evidente alla sola osservazione clinica.

La differenza nella gravità dei processi patologici, se molte volte è in funzione della variabile virulenza dell'agente che la provoca, molte altre volte è la conseguenza di un diverso meccanismo di azione.

Ciò è specialmente vero per l'infezione tubercolare che agisce sull'organismo a mezzo dell'agente specifico e dei suoi veleni. Le conseguenze sono differenti; tanto dai dati anatomopatologici quanto da quelli clinici noi possiamo discernere, fino ad un certo punto almeno, le alterazioni consecutive alla presenza del bacillo da quelle dovute ai suoi derivati. Sono pertanto questi ultimi la causa delle alterazioni più gravi dei tessuti.

Esse non sono nè limitate nè omogenee; i tessuti più prossimi ai focolai sono infatti più alterati, i più lontani invece i più integri. I fenomeni morbosi adunque che si svolgono nei punti di fissazione del bacillo di Koch non sono circoscritti ma si estendono alla periferia indipendentemente dalla presenza, in primo tempo almeno, degli agenti specifici. È questa la ragione per cui la pleura viscerale appare compromessa in tutti i casi di tubercolosi polmonare.

Per il fatto della esistenza di un pneumotorace, due fenomeni interessanti si verificano: la frequenza delle pleuriti e la scarsità delle disseminazioni locali e generali. A noi sembra di potere logicamente stabilire un rapporto tra i fatti sunnotati. In realtà l'estensione dei focolai tubercolari avvenendo per trasporto embolico (vasi linfatici, sanguigni, vie aeree) e per continuità, il pneumotorace sopprime la seconda modalità facilitando la prima. Svuotati gli spazi aerei per compressione, la parete pleurica viscerale viene ad essere in certo qual modo ravvicinata ai focolai polmonari, mentre, per la modificata circolazione e forse anche per l'azione delle tossine bacillari, un tessuto connettivale si forma, attraverso al quale i focolai tubercolari scaricano i loro prodotti che altrimenti si sarebbero gettati nei bronchi e nei vasi.

L'azione di questi veleni sui tessuti e quindi sulla pleura è più o meno grave a seconda della vicinanza di questi ai focolai di origine, ed alla virulenza del bacillo. Nei casi di tossicità massima l'endotelio pleurico si necrosa e cade nella cavità, in quelli meno gravi va soggetto ad una degenerazione parziale ed a neoformazione consecutiva, in quelli leggeri solo una modificazione quantitativa e forse anche qualitativa della secrezione endoteliale che fa testimonianza del processo irritativo che si svolge sull'endotelio pleurico.

L'esame clinico e citologico degli essudati è nei singoli casi sufficiente a fornirci delle informazioni precise sui processi morbosi avvenuti nella profondità del parenchima polmonare.

La pleurite fibrinosa pura non si manifesta con un essudato constatabile clinicamente, perciò sono soprattutto i suoi postumi, le sinfisi, che ci permettono una diagnosi retrospettiva.

Comunemente esse vengono considerate come l'espressione di una forma di tubercolosi pleurica benigna; ciononostante l'anatomia patologica ci insegna che le aderenze sono sempre l'esito di un processo grave svoltosi a carico dell'endotelio pleurico che viene distrutto, processo che non è isolato, nè limitato alla pleura, ed è la conseguenza dell'attività dei focolai polmonari. È sempre infatti nelle forme di infiltrazioni polmonari estese e profonde che si verificano le aderenze precoci ed è nei pneumotoraci parziali che la evoluzione dei focolai polmonari è ostinatamente progressiva. In tali casi molte volte l'azione meccanica della compressione riesce ottima, malgrado il pneumotorace parziale tanto che cessano i segni fisici delle attività distruttive (diminuzione della espettorazione), mentre l'attività dei focolai polmonari, tradotta dai segni generali non si arresta, d'altronde il pneumotorace non arresta la evoluzione dei focolai tubercolari ma la *modifica* attenuandola, soprattutto esercita una azione decisiva sui segni esterni locali e generali della evoluzione. Avviene così che qualche volta malgrado un pneumotorace anche completo persistano per molto tempo, sebbene attenuate, le manifestazioni cliniche della evoluzione delle lesioni polmonari.

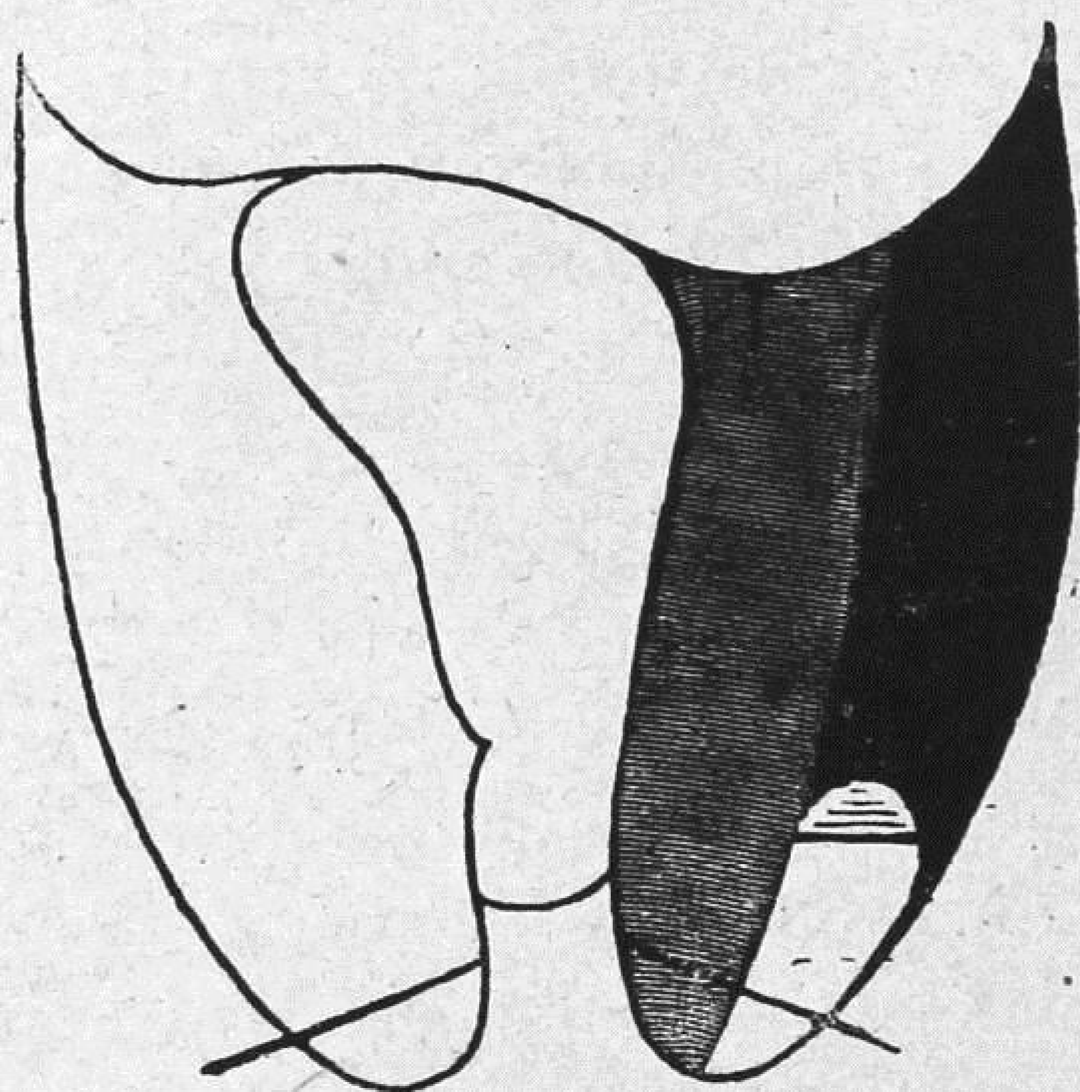
L'essudato nelle pleuriti sierofibrinose si presenta già per i suoi caratteri fisico-chimici il testimonio fedele della lesione parziale della pleura; le aderenze sono sempre, quando esistono incomplete, a briglie, poichè la degenerazione dell'endotelio pleurico è stata parziale ed hanno per contrapposto predominato le reazioni secretive. Nelle pleuriti siero albuminose pure il liquido pleurico è sempre l'indice di una irritazione senza lesione dell'epitelio.

Avviene purtuttavia di constatare, anche durante questo genere di pleuriti, la formazione di aderenze e ciò in rapporto colla lunga permanenza del versamento nel cavo pleurico, come d'altronde avviene in qualunque idrotorace cronico. La presenza di un versamento non è di per sè, come credono alcuni autori, capace di impedire la formazione delle aderenze, ma è necessario che la natura del processo infiammatorio sia grave per provocarle. Nel corso di alcuni pneumotoraci artificiali noi abbiamo infatti constatato che malgrado la presenza di liquido nella cavità pleurica le sinfisi, iniziatesi in uno dei punti di contatto del polmone colla pleura parziale (apice o base) si continuarono progressivamente, al punto da rendere impossibile il mantenimento del pneumotorace. Il processo delle formazioni delle aderenze si inizia talvolta all'infuori del liquido, tal'altra invece nel seno del versamento stesso. Per lo più l'organizzazione è relativamente lenta, in alcuni rari casi però si assiste ad una solidificazione del liquido pleurico, così rapida ed improvvisa che per il suo modo di costituirsi ricorda il processo della cristallizzazione. Questo fenomeno da noi osservato, lo indichiamo col termine di *cristallizzazione degli essudati,* quantunque il concetto nel senso fisico non sia esatto. Generalmente sono i vecchi essudati che cambiano in tal modo d'aspetto. Nei casi da noi constatati clinicamente e radioscopicamente non potemmo renderci conto preciso della natura di que-

sto processo. Si tratta probabilmente di una pseudo organizzazione dovuta alla apparizione nel versamento di una grande quantità di fibrina ed alla sua rapida precipitazione per cause ignote. I segni clinici che si riscontrano in questi casi sono pressochè quelli della epatizzazione polmonare: ottusità e fremito vocale tattile aumentato, la respirazione però è oscura.

Se si infossa un ago nella massa si ha l'impressione di perforare un tessuto molle di una elasticità pastosa; la puntura può essere ripetuta senza che si rivelino mai tracce di sangue.

Alla radioscopia appaiono due masse distinte: quella dovuta al polmone meno oscura e quella dovuta al liquido completamente opaca. Questa è immobile e corrisponde perfettamente al posto prima occupato dal liquido pleurico. (Vedi figura).



Il carattere della lesione pleurica deve adunque ritenersi sempre in rapporto colla gravità della lesione polmonare.

Oltre ai fenomeni essudativi della pleura si hanno anche da parte di quest'ultima e del tessuto polmonare, delle reazioni neoformative. Lo studio della citologia dei versamenti è appunto perciò più interessante, in quanto ci permette di riconoscere la presenza nell'essudato di cellule di diversa origine che ci tradiscono la natura e la gravità del processo infiammatorio.

Noi vedremo pertanto quali siano gli elementi che si trovano nelle pleuriti tubercolari e quale valore diagnostico e prognostico debba ad esse attribuirsi.

Citologia.

Polinucleari. — Nei primissimi giorni dell'insorgere di una pleurite tubercolare nel corso di un pneumotorace è molto raro il trovare qualche polinucleare neutrofilo, ciò a differenza di quanto si riscontra nelle pleuriti tubercolari primitive, come affermano Widal, Ravaut, Wolf, Baryon, Cadé, Malloizel.

Nei periodi terminali delle pleuriti è facile rinvenire una grande quantità di elementi non ben definibili, con nucleo spezzato che non appartengono ai polonucleati veri e che noi consideriamo come degli pseudopolinucleari dei quali già parlammo in un altro lavoro.

Veri polinucleari acidofili si trovano tuttavia al principio e secondo alcuni anche alla fine della evoluzione delle pleuriti tubercolari.

Pertanto nei versamenti in un pneumotorace, questi elementi, sono per lo più nei primissimi giorni mononucleati e solo più tardi verso il 5° o 6° giorno dell'inizio del processo essudativo appaiono plurinucleati con due od anche più nuclei. La forma e la disposizione irregolare di questi nuclei ci fanno ritenere che essi corrispondano ad una evoluzione successiva dell'unico nucleo primitivo, talora per proliferazione del medesimo, tal'altra per frammentazione degenerativa.

Linfociti. — Vengono di più in più considerati questi elementi come cellule mobili del connettivo. La loro presenza deve essere considerata come patologica allorquando trovinsi in grande numero nei tessuti e negli organi ove abitualmente sono scarse o non esistono, come è il caso del polmone e della pleura. Noi consideriamo pertanto queste cellule un prodotto infiammatorio del tessuto connettivo, quindi formantesi in *situ* e non provenienti dai vasi. Se si osserva un polmone affetto da tubercolosi si vedono infatti le cellule linfocitoidi disposte a nido per lo più nel connettivo perivascolare mentre sono quasi assenti nel lume dei vasi stessi. I linfociti degli essudati pleurici differiscono alquanto per la loro morfologia da quelli comuni del sangue, soprattutto la cromatina del loro nucleo è più uniformemente disposta e si colora più intensamente coi colori basici; mentre il protoplasma o è invisibile o è irregolarmente disposto attorno al suo nucleo del quale è meno intensamente basofilo.

Essi sono rari nel sangue; si trovano nelle forme di tubercolosi abortive e nei periodi di riassorbimento degli essudati.

Cellule mononucleari piccole simili ai linfociti suddescritti, ma a protoplasma farcito di granulazioni acidofile più o meno distinte, trovansi nei liquidi essudati nei primi giorni, nelle pleuriti tubercolari benigne. Tali granulazioni sono già visibili con una semplice colorazione al bleu di Unna. Esse sono incolori ed appaiono nel protoplasma come delle sferule rifrangenti. Allo studio delle granulazioni acidofile di questi elementi, noi abbiamo proceduto col metodo di colorazione combinato May-Grünwald-Giemsa, quantunque alcuni autori e specialmente Bésançon l'abbiano aspramente criticato. È bene per intanto intendersi sulla definizione di granulazioni acidofile. *Per esse noi intendiamo delle granulazioni di volume e di numero vario presenti in certe circostanze nel protoplasma delle cellule mononucleate e polinucleate, che presentano affinità tintoriali coi colori acidi di anilina e talora una particolare affinità colla eosina.* Correntemente le denominazioni di acidofilo e di eosinofilo si sovrappongono. Noi crediamo che debba invece farsi una certa distinzione tra i due termini.

Esaminando delle preparazioni ricche in acidofili si è sorpresi dal fatto che non tutte le granulazioni presentano la medesima affinità di colorazione di fronte ad uno stesso colorante, ma alcune appaiono più nitide e più colorite, altre meno. Di fronte a questa constatazione, abbiamo sottoposto le lamine ad una colorazione di controllo coll'ematossilina alluminata eosina ed abbiamo constatato il medesimo fenomeno.

Tali differenze nel comportamento delle affinità tintoriali di fronte ai colori acidi sembrano dimostrative per la ipotesi da noi altra volta emessa di una evoluzione progressiva delle granulazioni verso la massima acidofilia rappresentata dalla particolare affinità per l'eosina.

È pertanto solo agli elementi con granulazioni spiccatamente eosinofile che noi possiamo dare la denominazione di *eosinofili,* mentre invece tutti gli altri che non assumono l'eosina debbono essere compresi sotto il nome generico di *acidofili.*

Per questa ragione noi abbiamo creduto di dover usare anche il metodo combinato May-Grünwald-Giemsa per lo studio delle cellule a granulazioni sopracitate. Le modificazioni tintoriali, alle quali facemmo cenno furono osservate anche da altri autori (1) i quali però interpretarono il fatto come dovuto ad una trasformazione degli elementi neutrofili in eosinofili.

Se si considerano queste differenti cellule granulari come elementi individualizzati, specifici, del sangue, si deve ammettere colla maggioranza degli autori che tale trasformazione non è possibile. Se invece si ritengono con noi, le granulazioni acidofile ed eosinofile *come una differenziazione temporanea e funzionale del protoplasma cellulare,* questa modificazione diventa probabile, nel senso che qualunque cellula può essere sottomessa a ragioni fisiopatologiche capaci di modificare il protoplasma nelle sue qualità fisiche e tintoriali.

Nell'ordine di questi agenti modificatori rientra l'azione dell'azoto che irritando le cellule endoteliali provoca nel loro protoplasma la formazione delle granulazioni acidofile. Comunque sia questi elementi assumono per noi un interesse particolare. Come mononucleari e polinucleari essi rappresentano gli elementi componenti l'eosinofilia locale nelle più differenti affezioni.

Non esistono nel connettivo umano, debbono per intanto essere considerati come l'espressione di un processo patologico e come tali li ritiene Schridde nei suoi studi sui processi infiammatori.

Li incontriamo come elemento di reazione locale nelle malattie più svariate: nella cisti da echinococco (Sobrazès, Chauffard, Boidin, Fiessinger), nella elmintiasi intestinale (Leichstenstein), nella oxiuriasi, nella dissenteria amebica (Dubreuille, Leger, Mathis), nella trichinasi (Brown, Huebner, Schleip), nella filiariosi (Nattan Larier), nelle produzioni linfatiche, nelle vegetazioni adenoidi, nei linfomi, carcinomi, uretriti, nefriti (Sultan), congiuntiviti, salpingiti, pielonefriti.

L'eziologia delle malattie su citate è così varia che noi non sapremmo a quale fatto attribuire la particolare reazione locale comune ad esse. Armonizzando le nostre ipotesi colle teorie moderne emesse sulla origine della eosinofilia potremmo ammettere l'influenza di tossine, di albumine, di peptoni, ecc., ma noi saremmo ciononpertanto per lo meno incompleti poichè anche sostanze chimiche quali la pilocarpina, la cantaride, l'ioduro di potassio, l'ossido di carbonio (Labbé, Löstad, Jacob) sono capaci di determinare le medesime reazioni.

(1) Vedi Memoria prima, 1920.

Esclusa pertanto una origine specifica particolare per gli acidofili non resta a considerare che il solo elemento comune a tutte le possibili cause di acidofilia su descritte, il *fattore irritativo* esercitato sui tessuti, elemento vago se si vuole, ma probabile se si giudica dai fenomeni infiammatori che in essi si sviluppano.

È il grado della irritazione che determina la razione speciale?

È ben difficile rispondere. Noi richiamiamo tuttavia l'attenzione sui due fatti seguenti e cioè: l'eosinofilia locale non si riscontra mai nelle infiammazioni profonde gravi, distruttive, inoltre non esiste mai nei tessuti soggetti ad infiammazione cronica. Hanno gli acidofili il valore di una reazione di difesa? Può darsi, tanto più che pare possano funzionare da fagociti (Ferrata).

Negli essudati prelevati nei primi giorni della loro insorgenza nelle pleuriti tubercolari reattive si riscontrano questi elementi grandi come i linfociti della pleura dei quali crediamo rappresentino una differenziazione funzionale.

Uni- o plurinucleati sono molto più piccoli dei grandi eosinofili delle pleuriti spontanee derivanti dall'endotelio pleurico, a granulazioni ben più grosse e distinte. Hanno un significato diagnostico e prognostico importantissimo, permangono qualche settimana nel liquido dell'essudato, ma dopo un certo tempo le granulazioni si sciolgono nel protoplasma che si presenta allora uniforme, con affinità tintoriale leggermente acidofila o addirittura basofila. In un medesimo individuo noi non abbiamo visto apparire più di una volta tali cellule nel liquido essudato.

Macrofagi. — Sono elementi funzionalmente differenziati provenienti dalle cellule connettivali mobili propriamente dette, e dalle cellule derivanti da queste, vale a dire dagli endoteli dei vasi e delle sierose. Nei versamenti pleurici trovansi tuttavia dei mononucleari a funzione macrofagica perfettamente simili ai mononucleari del sangue dai quali si crede possano provenire.

Sono dotati di mobilità e di sensibilità; in grazia alla prima di queste proprietà migrano attraverso i tessuti, in grazia alla seconda si orientano nei loro movimenti. Nelle condizioni fisiologiche esistono, in certi organi (milza, midollo osseo) delle cellule a potere macrofagico, però all'infuori di esse la loro presenza è piuttosto legata ad un processo patologico. Hanno infatti *vis-à-vis* dell'organismo una funzione protettiva in quanto cercano di sequestrare gli agenti irritativi siano essi rappresentati da batteri, o da cellule in degenerazione. Precisamente si dirigono contro quei batteri che i microfagi non sono capaci di attaccare e tra essi contro l'agente della tubercolosi, della lepra, contro l'ematozoario di Laveran e lo spirillo di Obermeyer i quali solo dai macrofagi possono essere fagocitati.

Sono adunque queste cellule destinate a lottare contro i germi più resistenti e sono pertanto la caratteristica delle infezioni croniche come i microfagi lo sono delle acute. Essi appaiono in tutte le infiammazioni a carattere distruttivo, qualunque sia la loro patogenesi, perciò dal punto di vista clinico non hanno lo stesso valore specifico dei macrofagi. Ciononpertanto non mancano mai nella tubercolosi e per questa ragione hanno per noi un valore non trascurabile. Esse costituiscono il tubercolo che rappresenta una barriera mobile di difesa produzione dei tessuti e non una lesione specifica del bacillo di

Koch; essendo il macrofago un elemento di offesa immediata del bacillo, la sua presenza testimonierà la presenza di quello, perciò servirà clinicamente a decelare le lesioni bacillari. Nelle pleuriti tubercolari del pneumotorace la presenza dei mononucleari macrofagi vorrà adunque significare pleurite da infezione bacillare e non pleurite da sola reazione tossica di vicinanza. È perciò che il macrofago è l'elemento caratteristico, insieme col linfocito, delle pleuriti tubercolari gravi o maligne. I macrofagi però che si incontrano negli essudati pleurici non contengono che molto raramente dei bacilli di Koch; per lo più sono liberi da qualsiasi elemento o presentano detriti cellulari. Il fagocita, dopo di aver distrutto il bacillo incluso, diventa una cellula inattiva e come tale cade dalla pleura nel cavo pleurico ove termina il suo ciclo di vita. Per contro, se non riesce a distruggere l'agente inglobato resta *in situ* come cellula in degenerazione caseosa (cellula gigante).

La presenza dei macrofagi negli essudati avrebbe adunque il significato di una buona capacità di reazione locale.

Questa interpretazione si accorderebbe colle vedute di Watabam, sulla presenza di citasi batteriolitiche nei fagociti nei casi di guarigione spontanea della tubercolosi, sulle quali Shiga si appoggia per spiegare il meccanismo di azione del suo vaccino sensibilizzato antitubercolare.

Non si deve però identificare il termine di *capacità locale di reazione* con *buona prognosi generale;* quest'ultima è infatti dipendente da molti fattori, tra i quali dalla estensione delle lesioni.

D'altronde l'andamento cronico delle pleuriti da noi definite come maligne è già di per sè un indice di una benignità relativa del processo; pertanto nei periodi terminali della infezione tubercolare, la reazione tessurale di un essudato non rappresenta mai un elemento predominante e non si ritrovano quindi mai dei macrofagi.

Istologicamente presentano un nucleo differenziato grande che occupa generalmente il centro del protoplasma che è debolmente basofilo o acidofilo e lascia vedere una quantità varia di vacuoli per lo più regolari. Secondo gli autori questi vacuoli corrisponderebbero a delle zone di digestione degli elementi inglobari. In realtà ciascuno dei corpi fagocitati è circondato da un alone chiaro che però potrebbe interpretarsi più come una zona di protoplasma necrotico che come uno spazio funzionale. Tali vacuoli infatti sono molte volte irregolari e scavati in un protoplasma malamente colorabile portante un nucleo in evidente degenerazione.

Nei versamenti delle pleuriti che si riscontrano nel corso di un pneumotorace trovansi tre specie di mononucleari macrofagi:

a) elementi provenienti dalle cellule connettivali e dall'endotelio pleurico;

b) elementi derivati dall'endotelio alveolare;

c) elementi derivati dai mononucleari del sangue.

La distinzione si fa in base alle caratteristiche nucleari, essendo il protoplasma come vedemmo indifferenziato.

I macrofagi della prima specie presentano un nucleo a granulazioni finissime uniformemente distribuite.

Quelli alveolari si distinguono pei nucleoli vescicolari più o meno numerosi sparsi irregolarmente nel nucleo la cui cromatina è disposta a zolle intercalate da spazi chiari; i macrofagi della terza specie sono perfettamente simili ai mononucleari del sangue, meno ricchi in granulazioni e con un protoplasma talora più basofilo. I vacuoli che presentano sono in queste ultime cellule sicuramente una manifestazione di degenerazione come meglio si osserva nei monotici del sangue dei tubercolosi gravi.

Le forme derivanti dalle cellule connettivali e pleuriche sono le più frequenti, le ultime due le più rare. Noi trovammo gli elementi della seconda serie in un sol caso di broncopneumonite caseosa con perforazione pleurica.

Chantemesse e Courcoux descrivono delle vere *poussées* di macrofagi nei primissimi tempi delle pleuriti tubercolari primitive; nelle pleuropolmoniti del pneumotorace tali cellule non sono mai in grande quantità ma sono sempre presenti nella prima fase almeno di *poussée* citologica delle pleuriti, ed hanno un valore solamente diagnostico.

Evoluzione clinica ed istologica delle pleuriti.

Noi abbiamo nella nostra classificazione isolato le pleuriti benigne dalle maligne, facendone due categorie distinte; dal punto di vista anatomopatologico questa distinzione non può essere che artificiale poichè la pleurite reattiva benigna può non essere che la prima fase della pleurite tubercolare grave.

Ma la seconda non succede necessariamente alla prima, talora anche può seguire ad un lasso di tempo così lungo da dare l'impressione di due entità patologiche perfettamente indipendenti.

Comunque la distinzione clinica è opportuna poichè dal punto di vista della prognosi immediata la differenza è netta.

L'evoluzione della pleurite maligna è troppo evidente perchè sia utile tornarvi su. noi insistiamo invece sul modo di apparizione e sulla evoluzione delle pleuriti benigne che passano facilmente inosservate. Queste infatti si rassomigliano molto, pel modo di insorgere, alle pleuriti idiopatiche del pneumotorace che noi abbiamo altra volta descritto. Il medesimo inizio talora insidioso senza fenomeni nè generali nè locali; la temperatura manca od è poco elevata (il versamento insignificante non sorpassa pochi centimetri cubi) e la sua constatazione è fatta per caso.

Il più sovente però l'inizio delle pleuriti tubercolari non è di una così completa benignità e può essere segnalata dalla apparizione di qualche sintomo locale e generale di una gravità media. Il versamento è in generale più abbondante e più tenace di quello delle pleuriti idiopatiche; benchè come quello sia suscettibile di essere spontaneamente riassorbito, è però essenzialmente recidivante soprattutto nelle donne nelle quali riappare in modo speciale durante i periodi mestruali; noi ritorneremo in seguito su questa importante particolarità eziologica. In certi casi, raramente però, il versamento si eternizza ed allora può evolvere lentamente verso la pleurite purulenta, vero ascesso freddo della pleura. Purulenta o no, è però suscettibile di riassorbirsi dopo un tempo

più o meno lungo; altre volte invece si arriva alla formazione di sinfisi progressive che rendono impossibile la continuazione del pneumotorace.

L'inizio di ciascuna *poussée,* e soprattutto la prima, è marcato sovente da malesseri locali e generali, da semplice indolenzimento o vero dolore puntorio delle pareti toraciche, sia alle basi, sia talora alle regioni aderenziali (scapola, scissura) con sensibilità alla pressione, stanchezza, sensazione di battitura, febbre. L'andamento, il grado, il ciclo, la durata della febbre sono così variabili che sfuggono a qualunque descrizione. Come regola generale si deve ritenere però che essa ha il carattere remittente, sale lentamente nello spazio di due o tre giorni e discende per lisi. Talora è premestruale e cade coll'apparire delle regole, tal'altra, pur in piena discesa, si osserva una levazione brusca che raggiunge 38°.5, più raramente 39°, e che segnala per lo più l'aumento dell'essudato. L'inizio brusco e la discesa lenta e progressiva costituiscono l'eccezione. Dopo un periodo di 10 o 12 giorni la temperatura cade ed il liquido del versamento dimora senza dar segno trasformandosi lentamente in un essudato a linfociti che possono aumentare così da dare al liquido l'aspetto purulento.

Le turbe a carico dell'apparato digerente sono di osservazione comune, predominano l'anoressia e la dispepsia ipostenica. La frequenza di queste turbe, la loro gravità relativa, poichè ingenerano un dimagrimento sensibile, contrastano in certi casi con la povertà dei fenomeni generali e fanno pensare che si tratti di un fenomeno locale in rapporto colla vicinanza del fenomeno infiammatorio pleurico, forse, per il disturbo meccanico causato dal versamento.

Si osserva infatti che alcuni pazienti accusano essi stessi le modificazioni del volume del liquido del loro versamento per una sensazione particolare di peso sul diaframma, sensazione spiacevole che è presente anche nei casi di scarsi aumenti del liquido.

È a notare pertanto che le turbe digestive sono presenti tanto in casi di pleurite destra come di sinistra e che possono essere notevoli anche in caso di tenui versamenti. Le turbe gastriche presentano una costanza ed una persistenza rimarchevoli; talora nell'assenza di altri sintomi hanno un valore di primo ordine nella diagnosi dei piccoli versamenti. In regola generale esse scompaiono in capo ad un certo tempo e la loro prognosi resta subordinata a quella delle pleuriti stesse. Esse sono caratteristiche delle pleuriti tubercolari e non si osservano nelle pleuriti idiopatiche vere. Le pleuriti reattive benigne possono essere, noi l'abbiamo detto, il preludio della pleurite tubercolare grave per estensione delle lesioni bacillari alla pleura; l'evoluzione dei fenomeni generali non lascia in questi casi alcun dubbio; la temperatura prende il tipo ondulante e il malato va verso una cachessia lenta e progressiva.

Ciò ci conduce a dire una parola sui rapporti clinici certi che esistono tra la situazione, l'evoluzione, le forme delle lesioni polmonari e la produzione delle pleuriti tubercolari di ogni natura. Si sa in regola generale, e noi l'abbiamo già segnalato, che le pleuriti sono tanto più frequenti e più precoci durante la colassoterapia quanto più cattive sono le condizioni generali, l'estensione e l'attività delle lesioni del paziente nel quale s'è iniziato un pneumo-

torace e più specialmente la presenza di lesioni anteriori della pleura. Inversamente i rari casi che restano costantemente indenni da qualunque complicazione pleurale sono quelli di lesioni ulcerose centrali, limitate, localizzate ed inattive e associate alla conservazione di un buono stato generale e ad una integrità pleurica completa.

Il che vuol dire che la complicazione pleurica allorquando non è dovuta ad una lesione bacillare diretta (pleurite maligna) è comandata essenzialmente da due fattori:

a) prossimità delle lesioni polmonari;

b) attività delle lesioni polmonari.

Questo dato clinico sta in appoggio alla interpretazione patogenetica da noi data più sopra sul meccanismo della pleurite.

Se si preleva un po' di liquido pleurico al momento dell'apparizione d'una pleurite benigna si constata che il liquido è torbido e presenta in sospensione una quantità enorme di cellule connettivali linfocitoidi a granulazione acidofile, sproporzionato alla quantità del versamento. L'elemento citologico è nei primi periodi di queste pleuriti il fattore di reazione predominante.

Dopo alcuni giorni, nell'essudato, non compaiono più delle cellule linfocitoidi nuove, mentre quelle presenti, a poco a poco si distruggono e scompaiono. Poichè all'elemento citologico si attribuisce un valore come testimonio passibile di controllo del processo infiammatorio che ha luogo in seno ai tessuti, la loro numerazione può nei singoli casi servirci di guida per la valutazione prognostica. Noi abbiamo adottato un metodo semplice che ci fornisce, è vero, solamente dei valori relativi, ma sufficenti, secondo noi, allo scopo pratico.

Preleviamo ogni volta una quantità fissa di liquido pleurico (10 centimetri cubi), centrifughiamo alla centrifuga elettrica per un tempo fisso (un quarto d'ora, a ottomila giri), diluiamo il residuo con una quantità costante di soluzione fisiologica (un centimetro cubo) previo lavaggio ripetuto del centrifugato. Ciò fatto preleviamo il liquido con una pipetta a diametro piccolo (sempre la stessa) e ne deponiamo una goccia per ogni portaoggetti su 5 di essi, coloriamo secondo i differenti metodi, indi su ciascun vetrino contiamo gli elementi) contenuti in dieci campi microscopici e calcoliamo il valore medio. Da questi esami si possono avere dei dati che permettono di formulare un giudizio sulla evoluzione del processo infiammatorio pleurico. Una puntura esploratrice ogni 5 o 6 giorni è sufficiente a tale scopo, non è prudente avvicinarle troppo, tanto più che, malgrado tutto, non sono sempre così innocenti come si crede.

Tuttavia, bisogna stare bene attenti per scoprire l'apparizione del versamento e non tramandare la puntura al domani giacchè, sebbene non frequentemente, taluni di essi fanno una apparizione molto fugace, tantochè dopo due o tre giorni non rimane più traccia di liquido nel cul di sacco.

Dalla numerazione risulta che gli elementi cellulari, raggiunto un valore massimo nelle prime due settimane, vanno poi gradatamente diminuendo fino ad un certo punto in cui d'un tratto il valore medio diminuisce rapidamente mentre clinicamente si constata un aumento dell'essudato. Froin e Ramond, nelle pleuriti tubercolari primitive hanno fatto le medesime constatazioni che

noi. Essi però spiegano la diminuzione degli elementi come dovuta ad un particolare equilibrio reattivo della pleura e non al fenomeno fisico della diluizione per l'aumento dell'essudato. Provano il loro asserto con dei calcoli approssimativi portati sulla presupposta quantità totale del liquido e delle cellule del versamento.

Noi crediamo invece ad un vero squilibrio tra la quantità delle cellule e del liquido pleurico e cioè ad una diminuzione dei linfociti per diluizione.

Questa nostra opinione ci pare essere appoggiata dalla improvvisa rapida diminuzione dei valori quantitativi medî delle cellule dell'essudato che rivela l'intervento di un fattore nuovo ben spiegato del resto dall'aumento rapido del liquido pleurico.

In tutte le pleuriti a processo infiammatorio attivo, è frequente la constatazione di un rapido aumento dell'essudato, dopo la *poussée* citologica. In certi casi però questo fenomeno può presentarsi isolato come reazione di compenso ad una avvenuta evacuazione di essudato. Noi abbiamo adunque in una pleurite tubercolare due forme di reazione: una citologica ed una essudativa; esse si succedono con una regolarità costante, però solo agli inizi della pleurite giacchè nella ulteriore evoluzione di queste ciascuna delle due fasi può presentarsi indipendentemente l'una dall'altra e di regola è la reazione essudativa che si nota colla maggior frequenza. In simili casi dalla centrifugazione del liquido anche prolungata, si ottiene a stento un residuo che consta per lo più di detriti amorfi tra i quali qualche rara cellula ben conservata fa la sua apparizione.

Alle due fasi evolutive si deve attribuire un valore diverso, rappresentando la *poussée* citologica la reazione del tessuto connettivo pleurico e peripleurico tubercolizzato, la *poussée* essudativa la reazione secretiva dell'endotelio pleurico, reazione che, come vedemmo, può sussistere da sola come testimonianza di una debole attività di un processo infiammatorio che si svolge puramente a carico del sistema secretorio della pleura, più sensibile, senza che esso sia capace di dar luogo a reazioni nè locali nè generali (1).

È difficile dare delle indicazioni precise sulla durata delle singole fasi reattive, è impossibile affermare quando l'una finisce e l'altra comincia; pur tuttavia può dirsi con certezza che ambedue le reazioni si compiono in un tempo molto breve, specialmente la reazione di essudazione.

Il giudizio sulla evoluzione, che dallo studio della reazione citologica possiamo trarre, ha valore, ben inteso, solo se fatto nel periodo di attività del processo, giacchè, allorquando esso è spento e la pleurite è diventata un processo cronico, nessun elemento può trarsi sulla evoluzione ulteriore e specialmente sulla possibilità di *poussées* idrorreiche che nessun dato fa prevedere.

Ciononpertanto l'osservazione dei vecchi versamenti non è inutile poichè la ricomparsa in essi di elementi linfocitoidi nuovi ci fa prevedere la ripresa di un periodo di attività del processo, o, se si tratta di elementi connettivali, linfocitoidi piccoli, l'inizio del riassorbimento per formazione di aderenze.

(1) DUMAREST e PARODI: *Quelques remarques sur la morphologie et la physiologie pathologique de l'endothélium pleural.* Revue de la tuberculose, tome II, n. 1, 1921.

Non si deve pertanto mai giungere a tale conclusione se un esame del sangue non ha fatto ritrovare in esso i linfociti della pleura. Noi possiamo dire che per la prognosi una *poussée* citologica ha un valore più grave che una *poussée* essudativa, perchè la prima indica sempre un processo infiammatorio attivo profondo dei tessuti, laddove la seconda, nei casi almeno in cui appare isolata, è l'indice di un processo superficiale.

Possiamo pertanto riassumere l'evoluzione delle pleuriti tubercolari nel pneumotorace nei tre periodi seguenti:

1° fase a reazione istiogena caratterizzata da una *poussée* più o meno duratura ma generalmente breve di elementi connettivali acidofili o basofili a seconda dei casi;

2° fase di reazione essudativa caratterizzata dall'aumento generalmente rapido del liquido pleurico;

3° fase di riposo nella quale il processo infiammatorio cronico è temporaneamente spento o latente e non si riflette sui tessuti peripleurici e pleurici. In questo periodo il liquido rimane stazionario per un certo tempo, dopo di che, teoricamente almeno, va verso il suo riassorbimento; le cellule in esso contenute degenerano cosicchè in capo ad un certo tempo più alcun elemento appare visibile.

Le pleuriti tubercolari benigne vanno temporaneamente verso la guarigione clinica, sono perciò di prognosi meno severa delle pleuriti maligne le quali «quoad sanationem se non quoad vitam» rappresentano sempre una complicazione grave ed abbastanza frequente del pneumotorace. Esse sono sovente precedute da una pleurite reattiva, talora, meno frequentemente, da una pleurite idiopatica a versamento non prontamente riassorbito. Può darsi che in tali casi il trauma determinato dalla insufflazione di azoto nella pleura serva ad attivare una lesione pleurica tubercolare che altrimenti sarebbe rimasta latente. Abbiamo allora la propagazione del processo infiammatorio dalla pleura ai tessuti pleuropolmonari (pleurite centripeta) a differenza di quanto avviene nei casi più comuni nei quali si osserva una propagazione dai focolai polmonari alla pleura (pleurite centrifuga).

Considerazioni sulla eziologia.

Le pleuriti menstruali.

Noi non ci proponiamo qui di ravvisare tutti gli aspetti della questione e lasciamo completamente da parte le pleuriti gravi, espressione di una evoluzione bacillare locale; desideriamo soltanto richiamare l'attenzione su di alcune particolarità eziologiche importanti che appartengono alla storia delle pleuriti. Una constatazione si impone pertanto: le pleuriti reattive sono più frequenti nelle donne ed insorgono con facilità durante i periodi menstruali. Questo ultimo fatto specialmente ferma la nostra attenzione; la coincidenza dei due fenomeni è così costante che assume quasi il valore di un vero rapporto di causa ad effetto.

L'influenza delle menstruazioni sugli accidenti tubercolari è un fatto ormai noto ed ammesso da tutti i tisiologi. Non ci fermeremo pertanto a trattare

questo argomento così ben studiato da Daremberg, Sabourin, Besançon, ecc.; ricorderemo soltanto che tra gli accidenti menstruali più comuni si debbono contare le congestioni polmonari e pleuriche. Nelle donne tubercolotiche non solo le pleuriti leggere, bensì anche quelle gravi hanno tendenza a comparire durante i periodi fisiologici mensili. Riebold constatò, all'infuori del pneumotorace artificiale, la medesima frequenza delle reazioni pleuriche. Egli crede che la loro insorgenza sia più facile nei periodi che precedono le menstruazioni o tutt'affatto all'inizio delle medesime.

La maggior parte delle nostre osservazioni confermano il giudizio di Riebold, però noi crediamo si debba considerare (nei casi di pneumotorace almeno) come meno ristretto il limite del periodo della insorgenza dei fenomeni infiammatori reattivi menstruali; essi infatti, specie nei casi non febbrili, possono rivelarsi a noi verso la fine ed anche qualche giorno dopo le menstruazioni.

Nelle tubercolotiche i menstrui sono, come periodo, molto irregolari.

Orbene i fenomeni reattivi si debbono ricercare il più delle volte all'*epoca abituale* dell'ammalata anche se il flusso sanguigno non è comparso.

Esso non è che un segno esterno non sempre accompagnato, più spesso preceduto da turbe nelle reazioni interne dei sistemi glandolari genitali che si succedono regolarmente ad epoche fisse e che possono non essere in rapporto colla emorragia uterina, il cui periodo di manifestazione può spostarsi ed anche sospendersi. È specialmente in questa ultima evenienza che nei *periodi abituali* di una donna, si constatano fenomeni di reazione locali e generali.

Le nostre conoscenze sulla fisiopatologia delle secrezioni interne non ci prestano fortunatamente alcun lume al chiarimento delle molteplici forme di reazione menstruali, non sempre benigne, che si possono osservare.

Nelle donne tubercolotiche può tuttavia ammettersi l'esistenza di alterazioni nella secrezione ovarica, basandoci sulle frequenze e sulla natura delle lesioni che la tubercolosi quasi costantemente determina. È raro infatti trovare alla autopsia di donne morte per tubercolosi le ovaie intatte; esse presentano per lo più della sclerosi e dell'atrofia diffusa.

Nel periodo menstruale esiste un rapporto fisiologico tra secrezione ovarica e tiroidea.

Orbene, nelle tubercolotiche vi è alterazione anche nella secrezione di questa ultima ghiandola, e precisamente pare che alla iposecrezione ovarica corrisponda una ipersecrezione tiroidea.

A questa glandola si tende oggi far risalire una responsabilità nei misfatti menstruali. Coulaud constatò la diminuzione della intensità della cutireazione e la disparizione della medesima in donne durante il periodo menstruale ed in operate d'ovarectomia. Egli attribuisce questa anergia appunto alla iperfunzione tiroidea che si osserva in simili casi.

Poncet, Leriche, Berard, Castaigne hanno dimostrato come nessuna malattia meglio della tubercolosi sia più atta a produrre tutte le forme di distiroidismo conosciute, per difetto o per eccesso.

Si osserva infatti assai facilmente nelle malattie acute una alterazione ed

anche una sospensione delle menstruazioni senza che si verifichino fenomeni reattivi simili a quelli che si constatano nella tubercolosi.

In questa affezione pare predominino i distiroidismi per eccesso; a loro conto dovrebbero andare secondo Rouffiat le turbe menstruali della temperatura del polso, i fenomeni di intossicazione e la suscettibilità a riattivarsi dei focolai tubercolari. Secondo Bésançon l'iperfunzione tiroidea durante le menstruazioni sarebbe la causa della presenza nel sangue di arsenico e specialmente d'iodio in quantità quattro volte superiori alla norma.

Marbé, Parhon, Goldstein, Müller, Breton provarono sperimentalmente l'influenza funesta della ipersecrezione tiroidea dimostrando come per un eccesso di succo tiroideo si possono produrre persino dei versamenti emorragici.

Comunque sia, è certo che durante il periodo menstruale circolano nell'organismo delle sostanze capaci di modificare la crasi sanguigna. Quali siano, donde provengano esattamente è difficile dire, pertanto non si può escludere che rappresentino una ragione patologica importante nella reazione dei periodi menstruali.

A noi pare che l'alterazione delle secrezioni interne sia capace di realizzare delle condizioni favorevoli alla produzione degli incidenti menstruali dei quali trattiamo, che nella loro essenza sono però sempre di origine tubercolare, ed in rapporto quindi colla presenza del bacillo di Koch.

Per le turbe nella secrezione interna della tiroide si verificherebbero, secondo noi, dei fenomeni vasomotorî più o meno localizzati alla periferia dei focolai tubercolari che da una parte permettono la diffusione locale e dall'altra l'assorbimento più attivo dei medesimi da parte dell'organismo.

Ne conseguirebbe adunque una esaltazione dell'infezione tubercolare che a seconda della gravità si manifesta con una semplice attivazione dei focolai in riposo o con la formazione di nuovi centri bacillari. L'organismo sarebbe pertanto mensilmente sottomesso ad una rienoculazione di prodotti tubercolari a cui conseguirebbe una ipersensibilizzazione che si manifesta con una reazione simile a quella che si osserva nella cavia inoculata, cioè colla espulsione per rapido rammollimento delle formazioni tubercolari (fenomeno di Koch). Nei casi più leggeri invece si avrebbero solo delle reazioni generali e locali di natura allergica simile a quelle che si osservano per l'iniezione di dosi medie di tubercolina in un tubercoloso. Nei portatori di un pneumotorace artificiale è raro trovare dal lato del pneumotòrace un'attivazione menstruale, e ciò perchè il meccanismo e la possibilità di evoluzione è profondamente modificato.

I prodotti tubercolari infatti sono obbligati, in causa della compressione polmonare, a seguire, per diffondersi, la sola via libera, il tessuto connettivale che impregnano *lentamente* e *progressivamente* fino alla pleura ed ai suoi spazi linfatici. In rapporto alla loro tossicità da un lato, alla resistenza individuale del paziente, locale e generale dall'altro, alla frequenza delle inoculazioni, si produce quindi una infiammazione pleuropolmonare più o meno grave.

I tessuti rispondono all'appello irritativo con la produzione di elementi linfocitoidi basofili e acidofili a seconda del grado della irritazione e della natura del tessuto irritato, e cioè un tessuto già tubercolizzato risponde ad

uno stimolo anche leggero colla proliferazione dei soli elementi dei quali può disporre, le cellule connettivali linfocitoidi, già in via di proliferazione, mentre un tessuto nuovo reagisce in un modo tutt'affatto particolare come dimostrarono Renault e Dubreuille.

Dalle loro esperienze risulta pertanto che il tessuto connettivale integro di un coniglio inoculato con bacilli di Koch si difende nei primissimi giorni appunto colla formazione di elementi connettivali mono- e polinucleari a granulazioni acidofile e che, in seguito, tali elementi sono sostituiti da cellule linfocitoidi basofile, precisamente come accade nelle pleuriti benigne reattive da noi studiate. Molte volte in queste si assiste alla sola fase acidofila per lo spegnersi rapido del processo infiammatorio.

La medesima reazione acidofila può ottenersi anche con le tubercoline in uso, il che farebbe supporre che appunto ai prodotti diffusibili del bacillo di Koch, e non a quelli aderenti, sia dovuta la formazione delle pleuriti reattive, il che spiegherebbe altresì la benignità delle medesime in confronto con quelle maligne che sono sicuramente dovute alla infezione della pleura col bacillo di Koch e quindi alla presenza delle tossine aderenti a carattere distruttivo. Le pleuriti reattive benigne si incontrano spesso, ma meno frequentemente, anche negli uomini. Per essi possono invocarsi le medesime ragioni da noi suesposte per quanto riguarda la natura delle secrezioni interne.

Istologicamente noi sappiamo che il corpo giallo periodico rappresentante nella donna l'organo a secrezione interna, corrisponde alla ghiandola interstiziale del maschio. Orbene anche nell'uomo, specie se affetto da tubercolosi, si osservano con frequenza emorragie o flussioni periodiche, talora perfino mensili corrispondenti perfettamente alle menstruazioni nella donna.

Un rapporto esclusivo tuttavia non deve ammettersi fra menstruazione e accidenti pleurici. Noi infatti vedemmo parecchie volte insorgere o recidivare delle pleuriti in seguito a reinsufflazione. Ciò non deve sorprendere, poichè non è affatto improbabile che un trauma possa risvegliare un processo infiammatorio tubercolare in scarsa attività. D'altronde nelle pleuriti insorte nel modo suddetto si ha una semplice *poussée* di essudato; se vi sono elementi istologici, essi sono sempre dei linfociti basofilli della pleura.

Sono questi piccoli versamenti benigni che rappresentano nel pneumotorace artificiale l'incidente complicante più frequente e più misconosciuto.

Una ricerca sistematica a mezzo della radioscopia darebbe delle cifre di frequenza inverosimilmente elevate. Se si pensa che la loro benignità è il più delle volte solo immediata e temporanea, e che esse rappresentano la prima tappa di una pleurite tubercolare cronica, si vede quale sia la loro importanza e come siano a temersi.

Appoggiandoci ai concetti eziologici suesposti noi abbiamo in giovani donne e in fanciulle che presentavano incidenti gravi ad ogni menstruazione, usato con un successo la medicazione opoterapica ovarica o antitiroidea a seconda dei casi.

Crediamo pertanto che l'esperienza meriti di essere fatta su più vasta scala e che vi sarebbe vantaggio ad applicarla *preventivamente* quando *si imprende la costituzione di un pneumotorace.*

CONCLUSIONE.

1° Noi abbiamo dato il nome di pleurite reattiva alle pleuriti tubercolari benigne del pneumotorace perchè esse risultano dalla reazione del tessuto pleurico e peripleurico alla impregnazione coi veleni tubercolari emanati dai focolai bacillari vicini messi in stato di attività temporanea da una causa irritativa, essendo invece le pleuriti gravi in rapporto con una localizzazione bacillare propriamente detta.

La costituzione del pneumotorace artificiale modifica profondamente l'evoluzione della tubercolosi polmonare reprimendo la propagazione delle lesioni per trasporto embolico aereo sanguigno e linfatico, riducendo perciò la possibilità di impianto di nuovi focolai ed attenuando l'attività di quelli esistenti. Esso ravvicina meccanicamente la pleura ai focolai polmonari e facilita lo sviluppo di una polmonite connettivale ipertrofica. Attraverso a questo tessuto di reazione, unica via possibile, i veleni tubercolari si diffondono determinando sulla pleura delle lesioni più o meno gravi a seconda della virulenza e della vicinanza dei focolai di origine alla pleura.

Risultano così parecchie modalità di reazione, a ciascuna delle quali corrisponde una forma clinica di pleurite di differenti gravità: pleurite fibrinosa, sierofibrinosa, sieroalbuminosa. La sinfisi tradisce la distruzione dell'endotelio, l'essudazione una irritazione del medesimo che ha per risultato una modificazione della secrezione.

L'esame clinico e citologico del liquido ci informa sulla natura dei due processi essudativi e neoformativi e ci fornisce perciò dei criteri sulla gravità, sulla natura e sulla evoluzione dei processi infiammatorî.

2° Dal punto di vista citologico:

a) le cellule linfocitoidi piccole, acidofile sono un elemento caratteristico delle pleuriti tubercolari benigne;

b) l'acidofilia non ha alcun carattere di specificità; essa è la testimonianza di un processo difensivo che risponde a fenomeni irritativi, leggeri, locali. Può essere di origine e di natura varia;

c) i macrofagi hanno un valore diagnostico, la loro presenza tradisce una lesione bacillare della pleura. Essi mancano sempre nelle pleuriti reattive benigne.

3° L'evoluzione clinica delle pleuriti tubercolari benigne è essenzialmente variabile. Queste possono offrire i caratteri delle pleuriti idiopatiche alle quali si rassomigliano talora per la mitezza dei fenomeni generali e locali; tal'altra si accompagnano invece ad una sintomatologia rumorosa più o meno grave. Possono essere fugaci, apparire e sparire, in tali casi, difficilmente l'assorbimento è completo, sempre le recidive si fanno a carico dell'essudato e quando l'elemento istologico interviene, gli elementi acidofili caratteristici delle pleuriti benigne sono sostituiti da linfociti basofili. L'evoluzione è sempre suscettibile di variazioni, ordinariamente si constata una leggera elevazione della temperatura per lo più menstruale nelle donne e parallela alla formazione del versamento. Le turbe digestive sono quasi costanti almeno al principio e pos-

sono presentare una certa gravità. Le pleuriti benigne sono suscettibili di una completa guarigione, ma possono altresì continuarsi in pleuriti maligne o terminare in sinfisi. La formazione delle lesioni pleuriche è nella pleurite tubercolare il prodotto di due fattori: prossimità e attività delle lesioni polmonari. La evoluzione locale presenta due fasi con una regolarità costante nei primi periodi almeno. La prima è una reazione istiogena che traduce la reazione dei tessuti pleurici e peripleurici tubercolizzati e che è caratterizzata dalla presenza degli elementi acidofili (nelle pleuriti tubercolari benigne), basofili (nelle pleuriti p. maligne).

Il secondo periodo è dato da una *poussée* secretoria dovuta alla reazione endoteliale con aumento rapido della secrezione pleurica. Il ciclo è sotto la dipendenza del processo infiammatorio; allorchè il liquido è stabilizzato, la riapparizione di elementi linfocitari tradisce la ripresa di un periodo di attività, o, se si tratta di piccoli linfociti, l'inizio di una fase di riassorbimento per formazione d'aderenze.

Dal punto di vista della prognosi la *poussée* citologica è l'espressione di una reazione infiammatoria profonda dei tessuti ed ha un valore più grave della *poussée* essudativa.

4° La *poussée* pleurica è soventissimo un fenomeno menstruale oscuro nella sua origine, pare nondimeno avere nella tubercolosi un rapporto stretto colle turbe della secrezione ovarica e collo squilibrio del sistema della ghiandola a secrezione interna ad esse connesse, soprattutto ad un distiroidismo.

Grazie a queste alterazioni si avrebbero fra l'altro delle turbe vasomotorie che favoriscono l'esaltazione della attività dei focolai tubercolari, conseguenza della quale sarebbe la messa in libertà dei veleni tubercolari diffusibili.

Ne deriverebbe per tal modo una periodica inoculazione dell'organismo con prodotti tubercolari i quali darebbero origine a delle lesioni più o meno gravi a seconda della intensità della sensibilizzazione e della resistenza locale dell'organo affetto. La cura opoterapica giova adunque non solo come medicazione curativa, bensì anche come preventiva da impiegarsi nelle donne ogniqualvolta si istituisca un pneumotorace, essa attenua o sopprime le reazioni mensili.

Dati i rapporti embriologici e fisiologici tra il corpo giallo dell'ovaia e la ghiandola interstiziale del testicolo, ne viene che anche nell'uomo si possono osservare le medesime turbe periodiche, meno regolari se si vuole, ma aventi per le conseguenze patologiche lo stesso valore.

A lato delle cause suddette, se pure con una importanza minore, debbono citarsi per l'origine delle pleuriti benigne anche altri meccanismi di irritazione, tali la reinsufflazione per rifornimento del pneumotorace.

5° Il piccolo versamento o pleurite tossica circoscritta è una complicazione della massima frequenza nel pneumotorace artificiale, non segue mai ma precede sempre, quando le due forme si presentano assieme, la pleurite tubercolare maligna o pleurite bacillare.

In un lavoro precedente noi abbiamo già esposte le caratteristiche delle singole forme di pleuriti che si presentano nel pneumotorace terapeutico; qui

ora noi ricorderemo di ciascuna, in una tavola sinottica, gli elementi più importanti.

TAVOLA SINOTTICA.

Pleuriti che possono sopravvenire nel corso di un pneumotorace terapeutico:

- Idiopatiche
  - A grandi elementi acidofili mono- e polinucleari.
  - Evoluzione benigna di natura traumatica.
- Tubercolari
  - Benigne o Reattive
    - A piccoli elementi linfocitoidi, acidofili, mono- e polinucleati.
    - Evoluzione temporaneamente benigna di natura tossica.
  - Maligne
    - Essudative
      - A linfociti basofili.
      - Evoluzione grave più o meno lunga di natura infettiva bacillare
    - Sinfisarie
      - Sinfisi precoci estese.
      - Evoluzione maligna di natura tossica infettiva
- Settiche
  - A mono- o polinucleari.
  - Evoluzione condizionata alla infezione
  - Batteri della suppurazione.

BIBLIOGRAFIA.

BARYON-CADE. *Eosinophilie pleurale*. Arch. gén. de méd., 1903.

BARYON-CADE. *Examen cytologique des épanchements pleuraux*. Lyon méd., 1901, p. 175.

BARYON-CADE. *Lymphocytose et pseudo-lymphocytose*. Arch. méd., gennaio 1903.

M. E. COULAUD. *La cutiréaction à la tuberculine pendant les règles et après ovariotomie.* Société méd. des Hôpitaux, Séance 11 février 1921.

CHANTEMESSE et COURCOUX. *Les pleurésies tuberculeuses*. O. Doin, éditeur, Paris.

EPPINGER. *Cyto-diagnostic des pleurésies*. Berl. Klin. Woch., nov. 1907.

FROIN. *Anaphylaxie et pleurésie tuberculeuse*. Gaz. des Hôp., n. 4, 1909.

GEMELLI. *Sulla costituzione morfologica dei versamenti pleurici*. Gazzetta med. Italiana, marzo 1903.

JANOWSKY (Varsavia). *La tireotubercolosi e la tubercolosi polmonare*. Annales de Médecine, febbraio 1921.

LAWTCHENKO. Arch. russe de pathologie.

LUBARSCH. Fortschritter der medicin, 1888, n. 4.

LUBARSCH. Centralbl. fur Bakt., p. VI, n. 18-20.

LACAPÈRE. *Les Macrophages*. Thèse de Paris, 1907.

METCHNIKOFF. *Untersuch. über die intrazellular. Verd.* in: Arbeiten des Zoll-Wiener.

MASSART-BORDET. *Rech. sur l'irritabilité des leucocytes*. Journal de méd. et chirurgie, 1890, Bruxelles.

METCHNIKOFF. L'Immunité, 1909.

PFEFFER. *Untersuch. aus botan. inst. Tubingen*, vol. 1°, 1888.

PEKELHARING. *Le chimiotactisme des leucocytes*. Semaine médicale, 1889.

PATELLA. *La morfologia degli essudati pleurici*. Deutsche med. Woch., 17 aprile 1902.

RAVAUT. *Le diagnostic de la nature des épanchements séro-fibrineux de la plèvre Cyto-diagnostic*. Thèse de Paris, 1901.

RIÉBOLD. Deutsche med. Woch., 1906, p. 11-12-28-29.

ROUFFIAT. *Menstruation et tuberculose*. Thèse de Paris, 1920.

RENAULT et DUBREUIL. *Les premiers états de la défense du tissu connectif contre sa tuberculisation expérimentale*. Lyon méd., 1909, p. 111

RIEUX. *Précis d'hématologie et de cytologie.* — O. Doin éditeur, Paris.
SABOURIN. *Traitement rationnel de la phtisie.*
WIDAL-RAVAUT-DOPTER. S. Biolog., 19 juillet, 1905.
WIDAL-RAVAUT. *Rech. histologiques sur le liquide des pleurésies expérimentales.* Soc. Biolog., p. 1118-1120, 1900.
WOLF. *Sur la morphologie des exudats pleuraux.* Berlin klin. Woch., 1902, XXXIV, 115-118.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE CONTENUTE NELLA TAVOLA.

a) Cellule endoteliali della pleura (bleu d'Unna).

b) Macrofagi derivanti dall'endotelio pleurico e dalle cellule connettivali. — In una di esse un nucleo di cellula endoteliale è stato fagocitato; nell'altra si vedono granuli di fibrina (Giemsa-May-Grünwald).

c) Cellule alveolari normali e macrofagociti derivanti da esse. — L'ultima cellula a destra è in cariocinesi; sono ben visibili il centro ed i filamenti di Flemming (Giemsa-May-Grünwald).

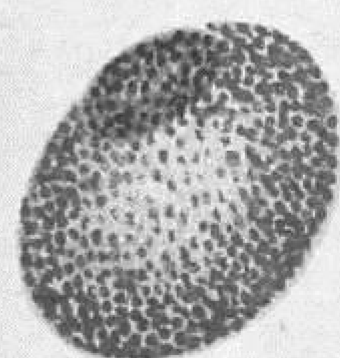
d) Mononucleari a funzione macrofagica. — Il grande monocito a destra presenta dei granuli di inclusione (Giemsa-May-Grünwald).

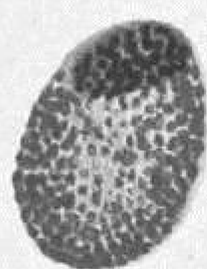
e) Grandi eosinofili caratterizzanti le pleuriti idiopatiche del pneumotorace artificiale. — Le prime due cellule sono colorate al May-Grünwald-Giemsa; l'ultima all'Emalume-eosina.

f) Piccoli eosinofili caratterizzanti le pleuriti tubercolari benigne. — Le prime due cellule sono colorate all'Emalume-eosina; la terza al Giemsa-May-Grünwald. — Le due ultime cellule a destra rappresentano due linfociti della pleura quali si incontrano nelle pleuriti tubercolari (colorazione Giemsa-May-Grünwald).

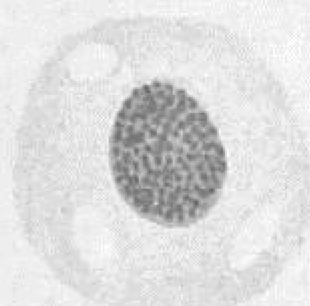
Illuminazione artificiale. Imm. $^1/_{12}$ obb. 4. Leitz Wetztar.

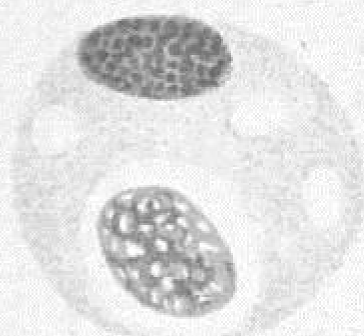
dott.ri F. DUMAREST e F. PARODI "Sulla patogenesi dei versamenti pleurici che sopravvengono nel corso di un pneumotorace artificiale"

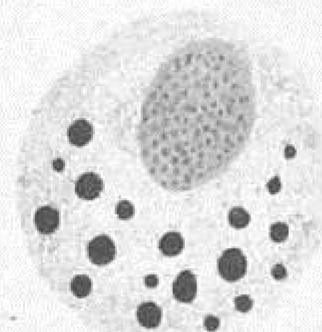

a

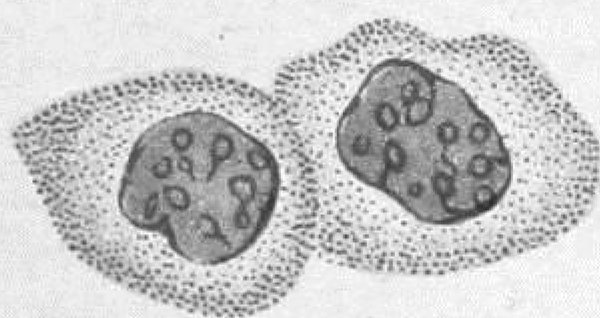

a

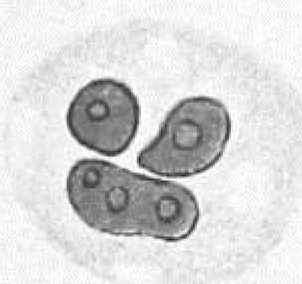

a

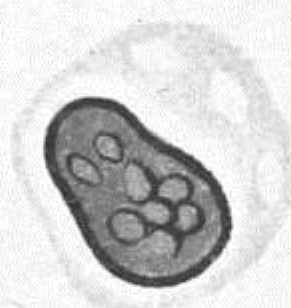

b

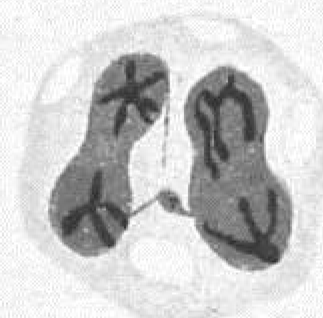

b

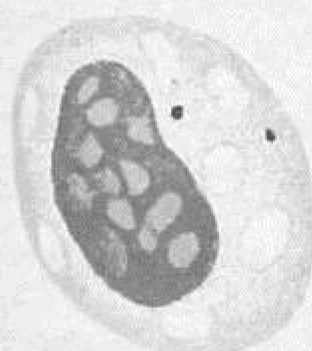

b

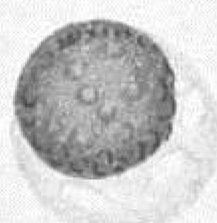

c


c

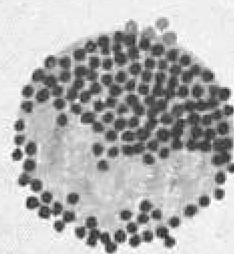

c

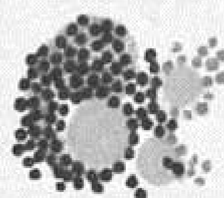

c

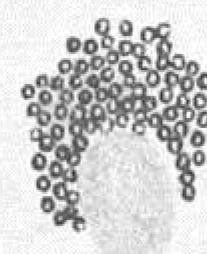

d

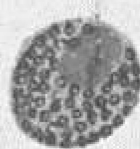

d


d


e


e


e


f


f


f


f

Stab. Lit. Cucchi, Pellegrini, Pieroni & C. Pavia.

II.

CLINICA PEDIATRICA DEL R. ISTITUTO DI STUDI SUPERIORI DI FIRENZE
diretta dal prof. C. COMBA

Laringospasmo e tetania nell'età adulta

per il dott. GINO FRONTALI, assistente.

La tetania nell'età adulta — se si eccettua la sua insorgenza nelle gravide e nelle nutrici — si osserva raramente in Italia. Rara è pure nei paesi del Nord europeo come ad esempio nella Svezia, mentre si verifica spesso nell'Europa centrale, in Germania e in Austria, dove colpisce di preferenza i giovani appartenenti alla classe operaia fra i 17 e i 25 anni; e si presenta in certi mesi dell'anno (marzo ed aprile) con tale frequenza, che ha fatto pensare a vere epidemie (1). Però anche nei paesi dove la tetania degli adulti è più frequente che da noi non viene notato fra i suoi sintomi caratteristici il laringospasmo, che tanto spesso si associa alle manifestazioni della tetania infantile, oppure è considerato come una rarità. Sfogliando la letteratura su questo argomento, si trovano due casi del Hoffmann (2), nei quali il laringospasmo s'aggiunge ai sintomi più comuni della tetania in soggetti adulti. Pineles (3) ha raccolto più recentemente 4 casi di laringospasmo in soggetti adulti affetti da tetania in età variabile da 32 a 45 anni. v. Frankl-Hochwart (4) in una monografia sulla tetania nell'età adulta si esprime come segue: «abbastanza rari sono gli spasmi dei costrittori del faringe e dei muscoli laringei, che invece nella tetania infantile hanno una parte tanto importante» e trova questi fenomeni 8 volte su 122, cioè nel 6,5 % dei casi.

Si nota dunque che sebbene lo spasmo glottideo sia un'evenienza rara fra le manifestazioni della tetania nell'età adulta, pure i casi in cui lo si verifica vengono sempre più diligentemente raccolti, numerati e studiati. La ricerca di casi simili è giustificata dall'interesse ch'essi presentano come complemento alla dottrina unitaria della tetania.

Fino da quando l'Escherich (5) nel 1890 — seguito su questa via da Loos (6), Ganghofer (7), Finkelstein (8) — aveva affermato lo stretto rapporto che intercede fra laringospasmo e tetania infantile, rimaneva da spiegare per quale ragione tale rapporto si limitasse all'età infantile. Poteva forse il laringospasmo, come il rachitismo, associarsi alla tetania per condizioni particolari inerenti all'infanzia, senza che si dovesse necessariamente confonderlo in una sola entità nosologica con la tetania quale può manifestarsi anche negli adulti. Questo punto di vista non aveva probabilità di prevalere, dato che il laringospasmo per troppe ragioni appariva come un fenomeno parziale, localizzato al laringe, dell'ipereccitabilità neuro-muscolare caratteristica della tetania. Però l'unità del laringospasmo e della tetania doveva

esser dimostrata in maniera decisiva dall'esistenza di casi — siano pur rari — nei quali la tetania si manifesta con spasmo laringeo anche nell'età adulta.

D'altra parte è stata lungamente discussa e spesso negata da pediatri — Heubner (9), Finkelstein (10), Kassowitz (11) — l'identità fra la tetania del bambino e quella dell'adulto. L'esistenza di casi in cui nell'età adulta la tetania si manifesta con tutta la sintomatologia che presenta nel bambino — compreso il laringospasmo — non solamente ribadisce l'unità nosologica del laringospasmo e della tetania; ma è un argomento clinico in favore dell'identità fra tetania infantile e tetania dell'età adulta.

Rimangono però ancora da chiarire diversi quesiti, che possono avere interesse pediatrico, intorno alla tetania degli adulti: da che cosa dipende la minor frequenza del laringospasmo in questi ultimi? — come si comporta il ricambio del calcio in quelle forme di tetania, nelle quali non si può chiamare in causa il rachitismo, nè l'osteomalacia, nè l'impoverimento in sali di calcio per causa di gravidanza o di allattamento? — fino a che punto la soluzione del problema patogenetico della tetania è unica per le diverse età? — come si comporta il sistema nervoso vegetativo nei bambini e negli adulti affetti da tetania? — A queste domande non si possono dare ancora risposte sicure.

Un caso di tetania con laringospasmo dell'età adulta, che ho potuto osservare e studiare in una ragazza di 27 anni inviata per due volte al reparto malattie infettive di questa Clinica perchè sospetta di laringite difterica, potrà offrirci l'occasione di fare alcune considerazioni a questo proposito.

Anamnesi. — N. T., operaia stagnatrice in una fabbrica di oggetti di latta, di anni 27, entrata in Clinica (reparto osservazione) il 19 febbraio 1921.

Nata a termine dalla settima gravidanza, fu data a balia fino all'età di 12 mesi. Sofferse morbillo a 3 anni, pertosse a 5 anni senza complicanze broncopolmonari. Mestruò a 16 anni e le mestruazioni si mantennero sempre regolari per tempo e quantità, pur essendo accompagnate spesso all'inizio da forti dolori all'ipogastrio e vomito. Non ebbe altre malattie degne di nota, tranne che un'influenza, per cui fu degente a letto 5 giorni nell'ottobre 1918.

Nel gennaio 1919, una sera, al ritorno dalla fabbrica, fu colta improvvisamente da una contrazione spasmodica di ambedue le mani, le quali assunsero un atteggiamento particolare: il pollice era portato in adduzione verso la metà della palma e le altre dita si contraevano in estensione intorno ad esso. La mano era inoltre flessa in modo spasmodico, permanente e doloroso sull'avambraccio. Tale atteggiamento si mantenne per una decina di minuti. Quindi si risolse gradatamente senza dar luogo ad altri disturbi.

Nel febbraio 1920, in seguito a forte emozione per la morte del padre, l'I. fu colta novamente da contrazione delle mani nell'atteggiamento su descritto. Questa volta però s'aggiunse tosto una contrazione dei muscoli della mandibola, per cui l'I. non riusciva a disserrare i denti. Tale accesso spasmodico durò circa 15 minuti, accompagnandosi a dolori agli avambracci ed alle mascelle, e si ripetè il giorno successivo per una durata minore. Nel corso di questi accessi la coscienza si manteneva integra. Non si è verificata febbre.

Nel novembre 1920, dopo aver avvertito per un giorno dolore di gola e voce leggermente fioca, l'I. fu colta improvvisamente da difficoltà di respiro, che andò accentuandosi nello spazio di 3 ore, fino a richiedere il ricovero in questa Clinica (reparto osservazione), dove fu praticata l'intubazione d'urgenza. Il tubo fu espulso dopo pochi minuti. Quindi il respiro si mantenne libero e l'I. fu dimessa dopo 2 giorni.

Il 17 febbraio 1921 l'I. ammalò di corizza ed ebbe voce leggermente fioca, non febbre. Dopo due giorni (19 febbraio) verso sera fu colta improvvisamente

da difficoltà di respiro. Contemporaneamente insorse contrazione spasmodica dolorosa delle mani nell'atteggiamento già descritto e trisma, che durarono circa 5 minuti e si ripeterono per 3 volte nello spazio di 3 ore. La difficoltà di respiro intanto s'accentuava fino a richiedere il ricovero in ospedale, dove fu accolta di nuovo nel reparto d'osservazione.

Esame obiettivo. — 19 febbraio 1921, all'ingresso dell'I. in Clinica. — Giovane donna di statura normale, di struttura scheletrica regolare, in istato di nutrizione mediocre, con pannicolo adiposo scarso e masse muscolari abbastanza bene sviluppate, normalmente toniche.

Cute di colorito bruno con lieve ipertricosi al dorso ed agli arti, lieve peluria bruna sul labbro superiore. Capelli abbondanti, neri, lucidi.

Apparato linfatico: scarsi elementi piccoli, indolenti, mobili nelle regioni latero-cervicali, nessun ganglio toracico, nè epitrocleare.

Capo: cranio dolicocefalo, regolare, normalmente ossificato; leggiero esoftalmo con pigmentazione bruna delle palpebre; assenti i sintomi di Graefe, Möbius, Stellwag; dentatura permanente regolare, completa, non si notano erosioni dello smalto a carico degl'incisivi; mucosa faringea leggermente arrossata; riflesso faringeo presente; *fenomeno di Chvostek evidente d'ambo i lati;* fenomeno dell'irradiazione dolorosa di Hoffmann negativo alla compressione del n. sopraorbitale d'ambo i lati.

Collo: si palpa la tiroide di forma, grandezza e consistenza pressochè normale.

Torace: regolare, simmetrico, con angolo epigastrico acuto; respiro notevolmente stenotico con inspirazione sibilante, tiraggio di modico grado e rientramenti inspiratorî al giugulo, all'epigastrio, alle parti laterali del torace; non si avverte ottusità timica in corrispondenza del manubrio sternale. Apparato respiratorio: fonesi normale, si ascoltano sibili sparsi. Cuore: in limiti normali, toni netti. Polso pieno, raro: 64 pulsazioni al minuto.

Addome: regolare, trattabile; non si palpa il fegato, nè la milza.

Arti: *ipereccitabilità meccanica neuro-muscolare* a carico del n. cubitale d'ambo i lati e dei muscoli da esso innervati; fenomeno di Trousseau assente.

Nulla di notevole all'esame della sensibilità e della motilità attiva, passiva, riflessa.

Punti mammarî ed ovarici indolenti.

Dermografismo rosso scarso e fugace.

Urina: albumina, zucchero, indacano, acetone assenti; nel sedimento si notano abbondanti urati amorfi.

Cutireazione di v. Pirquet: negativa.

Decorso. — La stenosi laringea andò gradatamente diminuendo alcune ore dopo l'arrivo dell'I. in Clinica ed in seguito alla somministrazione di gr. 2 di NaBr. Il mattino successivo il respiro era libero, la voce ancora leggermente fioca. Persisteva il fenomeno di Chvostek e l'ipereccitabilità neuromuscolare nel territorio di distribuzione del n. cubitale. Dopo 24 ore la voce era chiara; ma i segni d'ipereccitabilità neuro-muscolare persistettero fino all'uscita dell'I. dalla Clinica, che ebbe luogo dopo 16 giorni. In seguito l'I. è stata osservata ogni settimana ambulatoriamente. Il 14 aprile 1921 l'I. ha riferito d'avere avuto 3 giorni innanzi un accesso di contrazione spasmodica e dolorosa del carpo con « mano ostetrica » durato circa mezz'ora, non accompagnato questa volta da laringospasmo.

Eccitabilità alla corrente galvanica. — 20 febbraio 1921:

	n. mediano	n. radiale	
co Ch C	0.8	0.6	milliamp.
co Ch An	1.8	3.2	id.
co A An	1.2	0.9	id.
te A C	5.-	2.5	id.

14 aprile 1921:

co Ch C	1.-	1.2	id.
co Ch An	2.4	3.2	id.
co A An	1.5	2.4	id.
te A C	3.2	5.-	id.

Risultano evidenti il *sintoma di Erb* (ipereccitabilità alla corrente galvanica), come pure il *sintoma di Thiemich e Mann* (precedenza dell'apertura sulla chiusura dell'anode).

Esame laringoscopico. — 5 aprile 1921: negativo.

Esame del sistema nervoso vegetativo. — Fenomeno di Aschner: negativo (in media: 18 pulsazioni in 15″ prima della compressione dei bulbi oculari, 17 pulsazioni in 15″ dopo la compressione).

Temperatura della stanza: 14° C.

Azione della pilocarpina:

Ore 10,45′: Polso 62, Respiro 24, Pressione arteriosa 127 mm. Hg.

Ore 10,50′: P. 66, R. 24, P. A. 127 mm. Hg.

Ore 10,55′: Iniezione *cloridrato di pilocarpina centigr.* 0,75.

Ore 11,—: P. 72, R. 24, P. A. 132 mm. Hg. (lieve arrossamento del volto e senso di calore subiettivo).

Ore 11,5′: P. 70, R. 24, P. A. 136 mm. Hg. (lieve sudorazione nei cavi ascellari, arrossamento del volto più accentuato, lieve arrossamento delle parti alte del torace).

Ore 11,10′: P. 86, R. 26, P. A. 152 mm. Hg. (aumentata salivazione. l'I. ripete spesso l'atto di deglutire la saliva — lieve sudorazione al volto, alle parti alte del torace — sudore freddo nelle palme delle mani).

Ore 11,15′: P. 86, R. 26, P. A. 138 mm. Hg. (scialorrea — profusa sudorazione al torace e nei cavi ascellari — il labbro superiore è imperlato di sudore).

Ore 11,20′: P. 82, R. 24, P. A. 143 mm. Hg. (scialorrea intensa — profusa sudorazione al torace, al collo ed al volto).

Ore 11,25′: P. 82, R. 24, P. A. 145 mm. Hg. (diminuita la sudorazione e il senso di calore al volto).

Ore 11,30′: P. 78, R. 24, P. A. 145 mm. Hg. (diminuita la salivazione).

Ore 11,35′: P. 78, R. 24, P. A. 145 mm. Hg. (diminuita la sudorazione al torace, cessata al volto ed alle mani).

Ore 11,40′: P. 80, R. 24, P. A. 143 mm. Hg. (cessata la salivazione).

Ore 11,45′: P. 76, R. 24, P. A. 134 mm. Hg.

Ore 11,50′: P. 76, R. 24, P. A. 135 mm. Hg.

Ore 11,55′: P. 76, R. 24, P. A. 134 mm. Hg.

Ore 12,—: P. 78, R. 24, P. A. 132 mm. Hg. (cessata la sudorazione al torace e nei cavi ascellari).

Ore 12,5′: P. 72, R. 24, P. A. 130 mm. Hg.

Ore 12,10′: P. 76, R. 26, P. A. 128 mm. Hg.

Ore 12,15′: P. 72, R. 24, P. A. 127 mm. Hg.

Da questo esperimento risulta una intensa eccitabilità della sezione autonoma del sistema nervoso vegetativo alla pilocarpina, manifestata da pronta vasodilatazione al capo, salivazione e sudorazione profuse per una dose del farmaco normalmente poco attiva. L'effetto della pilocarpina sulla frequenza del polso e sulla pressione sanguigna non ha generalmente nulla di caratteristico ed è di difficile interpretazione.

Azione dell'atropina:

Ore 10,25′: P. 64, R. 28, P. A. 127 mm. Hg.

Ore 10,30′: P. 64, R. 28, P. A. 127 mm. Hg.

Ore 10,35′: Iniezione di *solfato d'atropina milligr.* 0,75.

Ore 10,40′: P. 64, R. 24, P. A. 125 mm. Hg.

Ore 10,45′: P. 66, R. 24, P. A. 123 mm. Hg.

Ore 10,50′: P. 60, R. 24, P. A. 122 mm. Hg.

Ore 10,55′: P. 62, R. 24, P. A. 121 mm. Hg.

Ore 11,—: P. 64, R. 24, P. A. 119 mm. Hg. (l'I. accusa secchezza delle fauci).

Ore 11,5′: P. 70, R. 26, P. A. 124 mm. Hg.

Ore 11,10′: P. 78, R. 26, P. A. 125 mm. Hg. (diminuita la secchezza delle fauci).

Ore 11,15′: P. 80, R. 28, P. A. 124 mm. Hg. (cessata la secchezza delle fauci).

Ore 11,20′: P. 80, R. 28, P. A. 124 mm. Hg.

Ore 11,25′: P. 74, R. 28, P. A. 122 mm. Hg.
Ore 11,30′: P. 74, R. 24, P. A. 122 mm. Hg.
Ore 11,35′: P. 74, R. 24, P. A. 122 mm. Hg.
Ore 11,40′: P. 68, R. 26, P. A. 123 mm. Hg.
Ore 12: P. 68, R. 26, P. A. 125 mm. Hg. (non si è verificata midriasi).

Se la prova della pilocarpina mette in evidenza l'eccitabilità del sistema autonomo, l'effetto paralizzante dell'atropina su questo medesimo sistema può permetterci di apprezzare il tono della sua continua azione su alcune secrezioni, ad esempio su quella salivare, che si manifesta con la secchezza delle fauci. Questo effetto è stato evidente nella nostra inferma. D'altra parte la paralisi del vago cardiaco dovuta all'atropina lascia allo scoperto l'azione antagonista dei nervi acceleranti del cuore d'origine simpatica e ne rivela il tono con l'aumento di frequenza del polso. Nel nostro caso il tono del simpatico si dimostra scarso, poichè la frequenza del polso è salita soltanto da 64 a 80 pulsazioni al minuto.

Azione dell'adrenalina:

Ore 10,35′: P. 68, R. 28, P. A. 122 mm. Hg.
Ore 10,40′: P. 70, R. 28, P. A. 122 mm. Hg.
Ore 10,45′: Iniezione *cloridrato di adrenalina* Parke Davies *milligr.* 0,75.
Ore 10,46′: P. 62, R. 28, P. A. 124 mm. Hg.
Ore 10,48′: P. 62, R. 28, P. A. 125 mm. Hg.
Ore 10,50′: P. 70, R. 32, P. A. 125 mm. Hg.
Ore 10,53′: P. 68, R. 30, P. A. 123 mm. Hg.
Ore 10,55′: P. 72, R. 30, P. A. 122 mm. Hg.
Ore 11,—: P. 68, R. 30, P. A. 122 mm. Hg.
Ore 11,15′: P. 68, R. 28, P. A. 122 mm. Hg.
Ore 11,30′: P. 68, R. 28, P. A. 122 mm. Hg.
Ore 11,45′: P. 70, R. 26, P. A. 122 mm. Hg.

Non si è notato aumento della diuresi, nè glicosuria.

Questa prova ci ha confermato quanto faceva presumere la prova dell'atropina riguardo allo scarso tono del simpatico, ed inoltre ci ha dimostrato la sua scarsa eccitabilità all'adrenalina. Si è verificato un aumento di pressione trascurabile: da 122 a 125 mm. Hg. Altrettanto insignificante è stata l'azione sulla frequenza del polso.

Instillazione di cloridrato d'adrenalina Parke Davies soluzione 1 ‰ nel sacco congiuntivale: non si verifica midriasi fino a 2 ore dopo l'instillazione.

In sostanza abbiamo constatato una spiccata eccitabilità del vago ed una notevole vagotonia; mentre il simpatico appariva ipotonico e scarsamente eccitabile. Possiamo considerare come sintomo di vagotonia anche la bradicardia costante nella nostra I. Tale vagotonia non aveva il suo punto di partenza in alcun processo morboso a sede laringea come fu dimostrato dall'assoluta negatività dell'esame laringoscopico a distanza di tempo dagli accessi di spasmo glottideo.

RICAMBIO DEL CALCIO

Data	Alimentazione	Introduzione totale di Ca O in gr.	Emissione di Ca O		Emissione di Ca O totale in gr.	Assorbimento di Ca O		Ritenzione di Ca O	
			con le feci in gr.	con le urine in gr.		in gr.	% dell'introduz.	in gr.	% dell'introduz.
24 febbraio	Latte cm³ 1,000, carne (pesata cruda) gr. 100, uova N. 2, pane gr. 200, zucchero gr. 30	1.543	1.020	0.062	1.082	0.523	33.89	0.461	29.87
25 febbraio	Latte cm³ 800, carne gr. 100, uova N. 2, pane gr. 175, zucchero gr. 30 .	1.248	0.569	0.119	0.688	0.679	54.40	0.560	44.87
26 febbraio	Latte cm³ 900, carne gr. 100, uova N. 2, pane gr. 180, zucchero gr. 30 .	1.356	0.723	0.089	0.812	0.633	46.68	0.544	40.11
	Totali e medie % . .	4.147	2.312	0.270	2.582	1.835	44.24	1.565	37.73

Il ricambio del calcio, come risulta dalla tabella precedente, è stato determinato per una dieta mista di carne, pane, uova e latte. Il latte è stato somministrato abbondantemente nei giorni dell'esperimento allo scopo di separare le feci secondo il metodo consigliato dal Rubner (12). Infatti quando il latte, come accadde nel nostro caso, non provoca diarrea, esso dà feci caratteristiche poco colorate e dure, che si distinguono abbastanza bene da quelle più colorate degli altri giorni.

Il bilancio del calcio è risultato positivo. La ritenzione di calcio espresso sotto forma di Ca O (*) ha raggiunto 37,73 % della quantità ingerita in una media di tre giorni, durante un periodo in cui l'I. presentava segni certi di tetania latente.

Il caso ora esposto si presta ad alcune considerazioni particolari e generali. Anzitutto è evidente che ci troviamo di fronte ad un caso di tetania. La presenza dei sintomi di Chvostek, di Erb, di Thiemich e Mann non lascia alcun dubbio in proposito. Anzi la persistenza di tali fenomeni fino a 2 mesi dopo l'insorgenza dell'ultimo accesso di laringospasmo denota che in questo soggetto esiste, e probabilmente è esistito in precedenza, uno stato di tetania latente, che ha dato luogo in cinque riprese ad accessi di tetania manifesta insorti sempre nella stagione fredda o primaverile. Il primo e l'ultimo di questi accessi non ebbero causa occasionale apparente, il secondo seguì a forte

(*) La sostanza destinata alla ricerca, debitamente preparata (sgrassata col metodo di Soxhlet, se trattasi di latte; essiccata o ridotta a consistenza sciropposa, trattandosi di feci od urine) viene raccolta in un pallone e vi si aggiunge circa 5 volte il suo volume di una miscela a parti eguali di acido nitrico o solforico purissimi. Si riscalda sotto cappa a piccola fiamma dapprima, poi a fiamma forte, lasciando cadere goccia a goccia, da un imbuto con tubo affilato, un po' della miscela nel pallone, finchè si sviluppano vapori bruni. Quando il liquido nel pallone è limpido ed incoloro, dopo lasciato raffreddare, si allunga con acqua distillata in proporzione di circa 6 volte il volume della miscela impiegata. Si fa scaldare nuovamente e, se si sviluppano vapori bruni, si aggiunge ancora qualche goccia di miscela acida. Completata così l'incinerazione acida, si neutralizza con ammoniaca, si rende di nuovo leggermente acida la miscela con piccole quantità di acido acetico, e si addiziona tanta soluzione satura di ossalato d'ammonio da avere un inizio di precipitazione di ossalato di calcio. Lasciato in riposo 24 ore, si filtra su filtro tarato a peso di ceneri noto. Il filtro, sul quale sono raccolti tutti i cristalli di ossalato di calcio, si calcina in capsula di platino alla fiamma ossidrica fino a peso costante e si ottiene così il contenuto di calcio espresso in grammi di Ca O.

patema d'animo, il terzo ed il quarto insorsero in rapporto con segni di corizza e furono caratterizzati dalla comparsa di laringospasmo.

Questo spasmo glottideo aveva carattere di particolare intensità, tale da richiedere in un caso persino l'intubazione. La durata di esso era assai maggiore di quella che si osserva nei comuni accessi di laringospasmo infantile; soltanto dopo alcune ore si dileguava bruscamente, come si era presentato, dando luogo a respiro perfettamente libero.

L'esame laringoscopico praticato a distanza di tempo dagli accessi potè escludere qualunque alterazione permanente del laringe. Però non si può escludere l'esistenza di un processo infiammatorio a carico della mucosa laringea al momento in cui si produceva lo spasmo glottideo, poichè prima e dopo l'accesso la voce era leggermente afona ed esisteva corizza. È certo peraltro che un grado così lieve d'infiammazione laringea non sarebbe sufficiente in soggetti per il resto normali a spiegarci l'insorgenza d'un accesso di laringospasmo. Bisogna dunque ammettere nella nostra I. un'importante componente nervosa nella determinazione di simili accessi, quale ci è data dall'ipereccitabilità neuro-muscolare caratteristica della tetania.

Siamo così ricondotti al quesito già formulato: da che cosa dipende la minor frequenza del laringospasmo nella tetania dell'adulto e, in particolare, la sua comparsa nel caso nostro? Esistono spiccate differenze anatomiche e fisiologiche fra il laringe infantile e quello adulto messe in evidenza, ad esempio, dal Semon (13). La piccolezza del laringe infantile rende possibile che l'irritazione unilaterale del n. ricorrente dia un laringospasmo; mentre ciò non accade nell'adulto. D'altra parte anche l'eccitazione dei centri corticali per influenze puramente psichiche emotive (spavento, riso, pianto, ecc.) è cagione sufficiente a provocare uno spasmo laringeo nei bambini, non altrettanto facilmente negli adulti. Pertanto è lecito immaginare che uno stimolo di eguale intensità, capace di produrre nel bambino uno spasmo glottideo, sia inefficace sul laringe adulto. Del resto è noto per numerose osservazioni cliniche, che il laringe infantile assai più di quello adulto reagisce in maniera pronta e squisita a stimoli morbosi svariati diretti o riflessi. Nel caso nostro osserviamo come un laringe adulto, che non aveva partecipato agli altri accessi di tetania, presenta uno spasmo ripetuto due volte in rapporto con lievi processi infiammatorî locali. Sembra che nella nostra I. l'aggiunta del fattore infiammatorio al fattore nervoso sia stata necessaria per determinare il laringospasmo e non è inverosimile ch'essa sia stata la causa occasionale di questi due accessi di tetania.

Il rapporto fra tetania e ricambio del calcio, dimostrato da Quest (14), Cybulski (15) ed altri nei bambini spasmofilici in dipendenza delle classiche ricerche del Sabbatani (16), Roncoroni, Regoli ed appoggiato sulla osservazione clinica della frequente associazione del rachitismo con la tetania, ha un fondamento sperimentale anche nella tetania delle gravide e delle nutrici. Infatti già dalle ricerche sulla composizione minerale del feto dovute al Charrin (17) risulta che nei 3 ultimi mesi di vita intrauterina il peso globale dei sali fissati dal feto è quasi due volte maggiore che nei primi 6 mesi. S'intende

come da ciò possa derivare un impoverimento dell'organismo materno in sali di calcio. Per ciò che riguarda le nutrici bisogna ricordare che il contenuto di CaO nel latte muliebre secondo le determinazioni del Bunge è circa di 0,32-0,34 ‰ e per una secrezione lattea, che può facilmente raggiungere e oltrepassare 1 1/2 litri al giorno, l'eliminazione di calcio per questa via può divenire abbastanza considerevole. In particolare il Silvestri (18) afferma di aver constatato in 2 gravide eclamptiche durante tutto il corso dell'ultimo mese di gestazione un'uscita di calcio costantemente maggiore dell'entrata, ed in 3 nutrici affette da tetania dovuta all'allattamento un bilancio dal quale non risultava ritenzione di calcio.

Un punto, però, sul quale i sostenitori del rapporto fra calcio e tetania non si soffermano a sufficienza è il ricambio del calcio in quegli individui adulti, che vanno soggetti alla tetania senza presentare cause manifeste d'impoverimento di calcio. Tali sono i numerosi casi di «tetania dei lavoratori» (*Arbeitertetanie*) che si verificano soprattutto in Germania e in Austria, ed ai quali si può paragonare la nostra inferma. Appunto perciò ho ritenuto interessante studiare in questo caso il ricambio del calcio. Si è notata così una ritenzione di calcio pari al 37,73 % della quantità introdotta in una media di 3 giorni. Siamo dunque lontani dall'avere il bilancio negativo od in pareggio constatato dal Silvestri nelle gravide e nelle nutrici affette da tetania. Naturalmente occorrerebbe estendere questa ricerca sopra un gran numero di casi simili per poter giungere ad una conclusione.

Data l'importanza attribuita a lesioni delle paratiroidi nella patogenesi della tetania da Vassale e Generali (19) a Mc. Callum (20), e data l'identità dimostrata dal Pineles (21) fra le manifestazioni cliniche della tetania postoperativa e quelle della tetania essenziale, sarebbe interessante sapere in quali condizioni si trovi la funzione paratiroidea nella nostra I. Però ci mancano gli elementi per risolvere questo problema. L'esoftalmo, la pigmentazione delle palpebre, la lucentezza delle sclere, che colpiscono a primo aspetto come caratteristiche spiccate nella fisionomia della malata, richiamano l'attenzione sulla funzione tiroidea, che non appare per altre ragioni alterata.

Da non molto tempo l'Ibrahim (22) ha studiato in particolare la compartecipazione degli organi dipendenti dal sistema nervoso vegetativo alla tetania infantile, ad esempio lo spasmo del dilatatore pupillare, gli spasmi vasali con consecutivi edemi angioneurotici, gli spasmi della muscolatura faringea ed esofagea, gli spasmi degli sfinteri vescicale ed anale. Egli ha tratteggiato pure il quadro della «tetania del cuore», con la quale spiega l'improvvisa morte di bambini affetti da tetania. Analogamente il Lederer ha descritto la «broncotetania» come fenomeno parziale della tetania, nettamente distinto dall'asma bronchiale. Fenomeni analoghi erano stati già segnalati nella letteratura meno recente in casi isolati da Escherich, Finkelstein, Feer ed altri.

Falta e Rudinger (23) come pure Falta e Kahn (24) nei loro «studi clinici sulla tetania con particolare riguardo al sistema nervoso vegetativo» poterono dimostrare con le consuete prove farmacologiche per mezzo della pilocarpina, atropina e adrenalina l'esistenza nella tetania degli adulti d'una au-

mentata eccitabilità del sistema simpatico e parasimpatico. Nei bambini Eckert (25) trovò in 3 casi di spasmofilia un'aumentata eccitabilità di fronte alla pilocarpina. Il Sachs (26) recentemente ha ripetuto tali prove su 18 bambini in varie fasi di tetania manifesta e latente. Egli non avrebbe osservato in nessun caso ipereccitabilità della sezione simpatica o parasimpatica del sistema nervoso vegetativo, nè alcuna sostanziale differenza di comportamento a paragone coi bambini sani.

Data questa controversia ho voluto saggiare nella nostra I., parecchi giorni dopo la completa scomparsa dei fenomeni infiammatorî a carico del laringe, il comportamento del sistema nervoso vegetativo alle medesime prove farmacologiche, ottenendo una spiccata reazione alla pilocarpina ed all'atropina; mentre la reazione all'adrenalina è stata — si può dire — trascurabile.

In conclusione:

Il nostro caso ci offre un esempio dell'insorgenza di laringospasmo in un soggetto adulto affetto da tetania, nel quale il bilancio del calcio era positivo ed esisteva un aumento spiccato del tono e dell'eccitabilità del vago.

20 aprile 1921.

BIBLIOGRAFIA.

1. Oppenheim. *Trattato delle malattie nervose,* trad. Pastrovich. — Soc. Editr. Libraria, Milano, vol. II, p. 677.
2. Hoffmann. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., vol. 43 (caso I e V).
3. Pineles. Wien. Klin. Wochenschr., 1908, n. 18.
4. v. Frankl-Hochwart. *Die Tetanie der Erwachsenen,* 2 Aufl. — Alfred Hölder, Wien u. Leipzig, 1907.
5. Escherich. Wien. Klin. Wochenschr., 1890, n. 40, p. 769
6. Loos. *Die Tetanie der Kinder u. ihre Beziehung zum Laryngospasmus.* — Leipzig, 1892.
7. Ganghofer. Zeitschr. f. Heilk., vol. 12.
8. Finkelstein. *Lehrb. d. Säuglingskrankh.* — Berlin, 1905.
9. Heubner. *Lehrb. d. Kinderheilk.,* 1° vol., p. 225.
10. Finkelstein. Ibidem, p. 249.
11. Kassowitz. Wiener Klin. Wochenschr., 1906, p. 782.
12. Rubner. Zeitschr. f. Biol., vol. 15, 1879, p. 119.
13. Semon. *Die Nervenkrankheiten des Kehlkopfes.* Handb. d. Laryngologie u. Rhinol. von Heymann, vol. I, p. 660.
14. Quest. Jahrb. f. Kinderheilk., 1905, vol. 61, p. 114.
15. Cybulski. Monatsschr. f. Kinderheilk., 1906, p. 409.
16. Sabbatani. Riv. sperim. di Freniatria, 1901.
17. Citato da Silvestri.
18. Silvestri. Gazzetta degli Osp., 1906, n. 96.
19. Vassale e Generali. Riforma med., vol. I, 1897, p. 800; vol. II, p. 235 e 631; vol. III, p. 177.
20. Mc. Callum. *Die Nebenschilddrüsen.* Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderheilk., vol. 11, 1913, p. 569.
21. Pineles. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., vol. 85, 1905-6, p. 491.
22. Ibrahim. *Über Tetanie der Sphinkteren, der glatten Muskulatur u. des Herzens bei Säuglingen.* Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., vol. 41, 1911, p. 436.
23. Falta e Rudinger. XXVI Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden, 1909.
24. Falta e Kahn. Zeitschr. f. Klin. Med., vol. 47, 1911, p. 108.
25. Eckert. Zeitsch. f. Kinderheilk., vol. 7, 1913, p. 41.
26. Sachs. *Untersuchungen über die Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems spasmophiler Kinder.* Monatschr. f. Kinderheilk., 1919, n. 9-10, p. 437.

III.

ISTITUTO ANATOMO-PATOLOGICO DELL'OSPEDALE MAGGIORE
E LABORATORIO DI FISIOLOGIA SPERIMENTALE DI MILANO

Meccanica cranica e fisica cerebrale.

Studio critico sperimentale

del dott. FRANCESCO PEDRAZZINI.

(Continuazione e fine, vedi fascicolo precedente).

Se il tumore comprime il seno retto o la vena di Galeno e creasi un ostacolo al circolo refluo ventricolare, la pressione endo-vasale, i fenomeni di filtrazione, la pressione del liquido cerebro-spinale aumentano dapprima nel distretto direttamente ostacolato e secondariamente per lo stabilirsi di un regime congruo in tutta la canalizzazione.

Allorchè il tumore occlude le comunicazioni dei ventricoli col serbatoio aracnoideo, i ventricoli divengono una cavità separata, in cui viene a mancare l'influenza delle reazioni elastiche sistoliche, diastoliche e respiratorie del sacco durale, in quanto resta sottratta alle modificazioni che avvengono entro il sacco medesimo in rapporto al complesso del sistema vasale.

Ora queste fluttuazioni costituiscono altrettante energie motrici sul sangue venoso.

Dalla loro mancanza viene quindi affievolita la corrente reflua ventricolare. Onde il circolo si stabilisca dovrà crescere il lavoro del cuore e la pressione dei capillari.

Aggiungasi che le fluttuazioni di pressione del liquido cerebro-spinale sono pure un elemento importante per il riassorbimento del liquido stesso dal serbatoio subaracnoideo nelle vene.

L'assorbimento del liquido sarà pertanto diminuito nei ventricoli, mentre aumenta la produzione per l'aumento della pressione nelle arteriole e nei capillari.

Quando in fine la cavità dei ventricoli è totalmente ripiena di liquido ed in essa non trovasi più vapor d'acqua compressibile, non essendo le pareti dei ventricoli cedevoli, i vasi ventricolari sotto la pulsazione non potranno deformarsi liberamente e risentiranno, per mezzo del liquido la resistenza offerta dalle pareti medesime.

Viene diminuito e soppresso il vantaggio della elasticità dei vasi nel circolo ventricolare con difficoltà maggiori e variazioni nella corrente, con aumento del lavoro del cuore.

Di tal modo la chiusura delle comunicazioni dei ventricoli col serbatoio subaracnoideo si risolve in un disturbo funzionale circolatorio, che esige una modificazione del regime idraulico.

È indifferente poi per il meccanismo dell'idrope che la obliterazione delle comunicazioni dei ventricoli sia acquisita e prodotta da tumori, da essudati infiammatori, o congenita per mancanza del foro di Magendie a motivo di non avvenuta regressione della membrana tectoria del quarto ventricolo o di leptomeningite fetale circoscritta.

Dopo il riempimento completo dei ventricoli di liquido la secrezione non cessa, ma continua e con energia tale da cagionare nei ventricoli l'aumento di capacità, corrispondente allo eccesso di liquido con riduzione della polpa nervosa ed espansione dell'involucro osteo-fibroso craniodurale, fino a che non trovi l'equilibrio di corrispondenti eventuali controresistenze nella parete cranica medesima per la saldatura delle suture, per la deposizione di sali calcari nelle ossa e per l'insorgenza in queste di un processo di sclerosi e di ipertrofia concentrica.

Non di rado pertanto negli idrocefali il cervello offre l'aspetto di una ciste o di una vescica pei ventricoli enormemente dilatati e pieni di liquido e la polpa nervosa che ne forma le pareti tanto assottigliata da essere ridotta ad una sottile lamina.

Le forme di idrocefalo sopraconsiderate ripetono la loro origine da una alterazione macroscopica, che direttamente od indirettamente accresce le resistenze al circolo sanguigno, modifica il regime idraulico e provoca così una maggiore secrezione di liquido.

Negli idrocefali detti essenziali non havvi un'alterazione causale visibile ad occhio nudo. Però in quattro di essi da me esaminati, rilevavo all'osservazione microscopica, numerose alterazioni di forma e di decorso delle arteriole cerebrali, che aumentando le resistenze alla corrente sanguigna evidentemente costituivano nella loro somma un ostacolo al circolo, pari a quello che negli idrocefali secondari avevasi in un punto più basso della canalizzazione per la compressione del seno retto o della vena di Galeno.

Un'analoga conseguenza potrebbero avere gli ispessimenti connettivi piali perivasali, esiti di leptomeningiti subacute oppure di irritazioni tossiche di lunga durata.

Osservazione:

B. Pierino, anni 6, entrato nel Padiglione Beretta Medicina, il 22 dicembre 1918, morto il 27 dello stesso mese.

Diagnosi clinica. — Pedatrofia. Idiozia.

Autopsia. — Statura cent. 84, circonferenza cranica cent. 47.5. Ingrossamento delle articolazioni delle ginocchia. Cute pallida, sottile. Muscolatura esile. Fontanella frontale persistente. Dura madre svolgibile. Edema diffuso sottoaracnoideale. Opacamento delle pie meningi specialmente ai lobi frontali con lieve atrofia del sinistro.

Forte dilatazione dei ventricoli con circa 200 cc. di liquido acquoso, limpido. Ispessimento diffuso, spiccato dell'ependima, rugoso con arborizzazioni venose sotto ependimali.

La sostanza bianca più consistente della norma. Ghiandola pineale edematosa, alquanto ingrossata. Ipofisi leggermente aumentata. Peso complessivo della massa cerebrale, grammi 800.

Epicrisi. — Idrocefalo cronico interno, leptomeningite fibrosa ed atrofia del lobo frontale sinistro. Ependimite ipertrofica diffusa cronica. Edema sotto-

aracnoideo. Nefrite cronica diffusa atrofica. Ipertrofia cardiaca del ventricolo sinistro. Atrofia generale e marasmo.

Può darsi eziandio che vi siano degli idrocefali congeniti od acquisiti, nei quali, in cambio di un'alterazione di forma dei vasi, esista un'alterazione di nutrizione o di struttura di essi che ne aumenti la permeabilità. In tal modo sarebbero del pari accresciuti i fenomeni di filtrazione o di produzione del liquido. Finora su ciò non sappiamo nulla.

Negli idrocefali aperti o comunicanti havvi sovente l'ependima ventricolare ispessito, ineguale, zigrinato, granuloso o villoso. Questo stato viene riferito ad una flogosi dell'ependima, benchè talora i segni della flogosi e l'infiltrazione parvicellulare siano scarsi.

Generalmente poi si ritiene che l'ependimite granulosa sia la causa efficiente dell'idrope.

Negli idrocefali comunicanti le fluttuazioni pulsatorie e respiratorie di pressione del liquido cefalo-rachidico, ripercuotendosi nella cavità del ventricolo senza essere ammorzate dalla compressibilità del vapor d'acqua, giungono sulle pareti dei ventricoli medesimi come altrettanti colpi di ariete. Per cui l'ispessimento e le ineguaglianze dell'ependima verosimilmente sono di origine meccanica e da ritenersi un epifenomeno od una conseguenza dell'idrope piuttosto che l'elemento casuale.

Occorrendo una maggior resistenza del tessuto di rivestimento ventricolare, esso raggiunge un maggior sviluppo, mentre per legge fisica soggiace a deformazioni elastiche, in cui elementi di elasticità diversa prendono un differente stato di equilibrio.

Io riferivo un caso di idrocefalo congenito chiuso per impervietà della membrana tectoria del quarto ventricolo, verificatosi in un bambino di quattro anni e mezzo, con una raccolta liquida di otto litri, dove l'ependima era sottile e liscio come di norma.

Walter Thomas (1) credette di chiarire la patogenesi dell'idrocefalo coll'esperimento ed iniettava nei ventricoli dell'aleuronato. Otteneva difatti negli animali di esperimento la raccolta ventricolare, un essudato, non un trasudato.

L'aleuronato, come scrive lo stesso Thomas, ha prodotto un'azione infiammatoria acuta caratterizzata nella prima settimana da essudato, consistente in massima parte di leucociti polinucleari; più tardi ne derivava un processo cronico, le cellule polinucleari erano rimpiazzate da cellule linfoidi e da cellule mononucleari grandi, da proliferazione del tessuto connettivo nel plesso coroideo.

W. E. Dandy e K. D. Blackfan (2) istituivano due serie di esperimenti spe-

---

(1) Walter Thomas M. D. *Experimental hydrocephalus*. The Journal of experimental Medicine, 1914, pag. 106.

(2) W. E. Dandy und K. D. Blackfan. *Hydrocephalus internus*. (*Eine experimentelle klinische und pathologische Untersuchung*). Beitraege zur klinischen Chirurgie, Bd. 93, H. I, S. 392.

cialmente sui cani. Nell'una chiudevano l'acquedotto di Silvio, nell'altra allacciavano la vena di Galeno od il seno retto, od entrambi.

In ciascuna serie la ricerca era tale che la funzione o dell'acquedotto o della vena non veniva disturbata. Per la chiusura dell'acquedotto di Silvio un batuffolino di ovatta, assicurato alla estremità di un supporto, munito di una scala, veniva introdotto per la via sottocerebellare e spinto attraverso al foro di Magendie allargato, lungo il pavimento del quarto ventricolo nell'acquedotto di Silvio.

Il batuffolo di cotone era ivi lasciato mentre il supporto veniva ritirato. Una modificazione della tecnica di utilità dubbia consistette in ciò, che il cotone era chiuso in una capsula di gelatina che veniva immersa nella vaselina.

In un caso assieme alla chiusura dell'acquedotto di Silvio i detti autori praticarono l'estirpazione dei plessi coroidei di entrambi i ventricoli laterali nello scopo di assodare se l'estirpazione dei plessi coroidei nuoce allo sviluppo dell'idrocefalo.

Siffatte esperienze mostravano in maniera incontestabile che una semplice chiusura meccanica dell'acquedotto di Silvio, cagiona regolarmente l'idrocefalo interno, e che questo si forma ad onta della estirpazione completa dei plessi coroidei di entrambi i ventricoli laterali, solo che in questo caso il grado dell'idrocefalo cangia.

Dandy e Blackfan ne traevano la deduzione che il liquido si forma nel ventricolo in ogni caso di certo più rapidamente di quanto può essere eliminato, e l'acquedotto di Silvio è necessario alla sua derivazione. Ora questa illazione non sta in rapporto con le esperienze e rivela il bisogno di una concezione esatta dello apparato emo-idraulico cerebro-spinale.

Latius hos quam premissae conclusio non vult. — Il liquido si era formato in quella misura nel ventricolo ed aveva costituito la raccolta a motivo della determinata condizione sperimentale di chiusura dell'acquedotto di Silvio che induce quello sconcerto circolatorio, che noi ora conosciamo. Fino a che codesta condizione nell'animale non esisteva, l'idrope non si produceva. Dal fatto particolare non è logico assurgere alla legge generale.

Occorrerebbe dimostrare che anche allo stato fisiologico il liquido si genera nella stessa misura nei ventricoli, che esso si versa da questi per l'acquedotto nel serbatoio subaracnoideo e che la chiusura dell'acquedotto agisce impedendone lo scarico e non in altra guisa nel determinarsi dell'idrocefalo.

Frattanto a noi importa registrare che nella chiusura dell'acquedotto di Silvio insorge l'idrocefalo pure essendo completamente estirpati i plessi coroidei. La differenza, dicono Dandy e Blackfan, sta solo nel diverso grado, il quale del resto è spiegabile essendo asportate le maggiori provincie vascolari dei ventricoli, le maggiori capacità filtranti di riserva. Gli stessi autori registrano che, essendo pervie le comunicazioni ventricolari, introducendo della fenolsulfonftaleina nello spazio subaracnoideo, essa compare dopo breve tempo nei ventricoli laterali. Ma posto che il liquido si generi nei ventricoli e si scarichi nel serbatoio subaracnoideo, come mai la fenolsulfonftaleina può arrivare

ai ventricoli laterali a ritroso della corrente di uscita non ostante la capillarità dell'acquedotto e dei fori di Monro? Se ci fosse nota la quantità della soluzione di fenolsulfonftaleina introdotta e la pressione con cui fu iniettata nello spazio subaracnoideo, facilmente emergerebbe che non il liquido intraventricolare usciva, ma, vinte le resistenze agli ingressi, il liquido aracnoideo penetrava nei ventricoli, come sempre si è dimostrato in tutte le esperienze di iniezione fin qui eseguite.

Dalla seconda serie di esperienze mediante l'allacciatura della vena di Galeno e del seno retto secondo Dandy e Blackfan emergeva chiaro che una stenosi bassa della vena magna di Galeno può portare alla formazione di un idrocefalo interno, ma un'allacciatura alta non ha tale influenza.

Questi differenti risultati sono spiegabili con la possibilità del circolo vicario, quando si allaccia una delle vene di Galeno, decorrenti nella tela coroidea, prima che esse si fondono insieme per formare un tronco unico, la vena magna.

La cura degli idrocefali fu tentata con diversi procedimenti:

1° Le punture lombari ripetute. A. Gröber (1), Knöpfelmacher (2), Rach (3), Kausch (4).

2° La puntura del corpo calloso. Anton e Von Braman (5), Anton (6), Payr (7).

3° La puntura encefalica per la via orbitaria. Beriel (8).

4° La puntura del ventricolo laterale (9).

5° La trapanazione del cranio a scopo decompressivo. Manny, Broca (10), Billhaut (11).

6° La trapanazione bilaterale e la puntura del ventricolo laterale. Viannay et Hauger (12).

7° Il drenaggio continuo del ventricolo cerebrale. Krause, Henle, Payr (13-14), Perinoff (15).

---

(1) A. Gröber. Münch. Med. Wochenschr., 1900, n. 8, 20 febbraio.
(2) Société de Méd. interne. Vienne 1906, février. Sem. Méd., 1906.
(3) Société des médecins de Vienne, 1910. Sem. Méd., 1910, n. 26.
(4) Kausch. XL Congrès de la Société allemande de Chirurgie. Berlin, Avril 1911.
(5) Anton, Von Braman. Münch. med. Wochenschr., 11 Aug. 1908. — Sem. Méd., 1908, n. 49, pag. 582.
(6) Anton. Therap. Rundschau, 1909. — Münch. med. Wochenschr., 1909. — Med. Klin., 1909. — Deutsche med. Wochenschr., 1912.
(7) Payr. Archiv. f. Klin. Wochenschr., 1915. — Münch. Klin. Wochenschr., 1916.
(8) Bériel. Bulletins et Mémoires de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, an. XXX, pag. 137-144, 23 janvier 1914.
(9) Presse Médicale, n. 52, 21 septembre 1916.
(10) Sem. Méd. 1890, pag. 170.
(11) VIII[e] Congrès français de chirurgie. Lyon 1894.
(12) Société des Sciences médicales de Saint-Étienne, 7 février 1912. Loire médicale, pag. 110, 15 mars 1912.
(13) XXXVII[e] Congrès de la Société allemande de Chirurgie. — Berlin, avril 1908, Sem. Méd., 1908.
(14) F. Krause. Société de médecine berlinoise. Séance du 17 juin 1908.
(15) Revue neurologique, I Sém., pag. 435.

8° L'estirpazione dei plessi coroidei dei ventricoli laterali. Dandy (1).

9° La trapanazione del corpo della quarta vertebra lombare mediante laparotomia. Russel S. Fowler (2).

10° La puntura sotto-occipitale. Anton e Schmieden (3).

Bisogna però tener presente:

1° Che l'idrocefalo è un fenomeno di compenso, il quale nella esistenza di un'alterazione primitiva, che turba il regime emo-idraulico fisiologico, permette lo stabilirsi di un altro regime circolatorio, necessario nella determinata condizione patologica.

2° Che lo scopo dei ventricoli è sempre quello di equilibrare le pressioni esercitate sulle parti profonde con quelle che insistono sulla corteccia.

Questo scopo ad atri ventricolari liberi viene raggiunto in modo diretto colla uscita o colla entrata di liquido dagli spazi subaracnoidei nei ventricoli, e viceversa, e col relativo aumento, diminuzione o soppressione del vapor d'acqua entro i ventricoli stessi. I fenomeni vascolari, che altrimenti nella determinazione dell'equilibrio indiretto si renderebbero neccessari, sono perciò molto ridotti.

A ventricoli chiusi, essendo intercettata ogni comunicazione diretta fra i liquidi extra-ventricolare ed intra-ventricolare, una variazione di pressione nel serbatoio subaracnoideo o nei ventricoli trae seco uno squilibrio circolatorio e non può essere compensata che lentamente per via vasale con un aumento indiretto della produzione o dell'assorbimento del liquido da una parte o dall'altra, con che si ristabilisce l'equilibrio di pressione ed il circolo sanguigno.

Si comprende che a cranio ed a meningi regolarmente continui gli effetti di una sottrazione di liquido dai ventricoli o dal serbatoio subaracnoideo varieranno secondo:

a) La quantità di liquido che si sottrae e la corrispondente diminuzione di volume del contenuto cranico;

b) L'elasticità del sacco durale e per essa la pressione che è capace di indurre nel liquido rimasto;

c) La facilità al passaggio del liquido dai confluenti aracnoidei nei ventricoli ed al contrario, per il mantenimento e per il pronto ristabilimento dell'equilibrio delle pressioni;

d) L'entità, la durata e la sede prevalente degli sconcerti circolatori nel caso che tale equilibrio venga a mancare;

e) La tolleranza individuale del tessuto nervoso alle modificazioni di pressione del liquido e del circolo sanguigno.

Nell'idrocefalo comunicante di solito assieme alla dilatazione dei ventricoli si verifica la dilatazione del foro di Magendie, dell'acquedotto di Silvio, dei

---

(1) Annales of Surgeron, n. 6, 1918. — Presse Méd., 1919, n. 11, pag. 102.

(2) Société de Chirurgie de Brooklyn, Séance du 3 décembre 1908. — Annales of Surgery. — Revue de chirurgie, 1909, T. I, pag. 1278.

(3) G. Anton und V. Schmieden. *Der Subоccipitalstich (eine neue druchentlastende Hirnoperationsmethode)*. Zentralblatt f. Chir., 44 Jahrgang n. 10, 1917.

fori di Monro. Il passaggio del liquido dall'una all'altra cavità potrà facilmente avvenire.

Se non che con la puntura lombare si estrae il liquido dalla cavità subaracnoidea e si diminuisce indirettamente quello contenuto nei ventricoli.

Colla puntura dei ventricoli si estrae direttamente il liquido dalla sacca idrocefalica.

Colla prima operazione l'uscita del liquido dai ventricoli sarà più graduata e proporzionale. Entra più direttamente in giuoco l'elasticità della dura madre spinale, il compenso dell'afflusso di sangue dai plessi venosi extra-rachidici, negli intra-rachidici peridurali.

Saranno meno facili gli squilibri di pressione nel cervello e conseguentemente gli sconcerti circolatori e le sofferenze di esso.

Nella puntura dei ventricoli invece per poco che la sottrazione del liquido non venga compensata dalla contemporanea penetrazione di altro liquido dagli spazii subaracnoidei e da una sufficiente evaporazione di maniera che la pressione interna sia sempre eguale alla esterna del serbatoio subaracnoideo, si determinerà uno squilibrio di pressione, uno sconcerto del circolo, che quì si compie a tutte spese dei vasi profondi cerebrali e non più dei plessi intra-rachidici extra-durali.

Si potranno allora avere sofferenze dello encefalo, le quali saranno tanto più facili e più gravi, quanto più rapida e più copiosa sarà la sottrazione di liquido.

Pertanto anche nelle condizioni più favorevoli di idrocefalo comunicante la puntura del ventricolo esige maggiori cautele della puntura lombare, non tanto pei pericoli dell'atto operativo in sè, quanto per quelli derivanti dalla sottrazione del liquido che può avere conseguenze moleste dove è ben tollerata la puntura lombare.

I. Grösz curava colla puntura del ventricolo laterale una bambina di dieci mesi, divenuta idrocefalica ed amaurotica in seguito ad un accesso di meningite (1). Con una prima puntura del ventricolo laterale destro estraeva 40 cc di liquido trasparente. Ultimata l'operazione eseguiva una fasciatura compressiva del capo. Al termine di tre giorni ripeteva la puntura nel ventricolo laterale sinistro ed estraeva 70 cc. di liquido. Tosto dopo la bambina cadde in collasso.

Si riuscì a rianimarla con iniezioni ipodermiche di canfora.

Il bendaggio fu questa volta lasciato in posto per tredici giorni.

L'amaurosi e l'idrocefalia si dissiparono in modo definitivo.

Ottenendosi lo scopo di sottrarre il liquido e di diminuire il contenuto craniorachidico con metodi semplici ed ordinariamente innocui, se praticati con qualche cautela, è vano ricorrere a processi operativi più difficili, più complicati e pericolosi come la puntura encefalica per la via orbitaria e la trapanazione della quarta vertebra lombare mediante laparotomia.

---

(1) I. Grösz. Archiv f. Kinderheilkunde, XXVII, 3-4. — La Semaine Médicale, 1899, n. 44, pag. 350.

Le punture lombari ripetute hanno dato buoni risultati nelle mani di Gröber, Rach, Kausch, Knöpfelmacher, il quale in un bambino di tre anni idrocefalico la eseguiva 66 volte.

Diminuendo il contenuto del sacco durale colla sottrazione di liquido ed abbassando la pressione endo-cranica, diminuisce la tensione della scatola ossea e della dura madre, la quale nel cranio funge da periostio, epperò se prima per l'anormale tensione era mal nutrita ed ischemica, dopo la puntura si trova più copiosamente vascolarizzata e meglio provvede alla nutrizione ed allo sviluppo dell'osso.

Così può iniziarsi quel processo di ipertrofia concentrica che crea le contro resistenze al filtro vasale e che è il mezzo naturale di guarigione dell'idrocefalo.

Quando colla puntura giungesi a vuotare una parte delle cavità dei ventricoli, la parte liberata dal liquido per evaporazione del liquido rimanente verrà occupata dal vapore d'acqua, che fungendo da cuscinetto compressibile ammorza i colpi di ariete, inerenti alle fluttuazioni pulsatorie e respiratorie di pressione, trasmessi alle pareti dei ventricoli ed evita loro uno stimolo meccanico.

Ad ogni volta che si ripete la puntura rinnovandosi ed accrescendosi questi benefici, può darsi che nel bambino idrocefalico per adattamento si modifichi e si compensi la stessa alterazione vasale primitiva. Ho constatato in cervelli di bambini e di adulti che per adattamento i vasi cerebrali si sviluppano maggiormente e divengono più flessuosi quando un tumore endo-cranico fa elevare la pressione del liquido e la linea dei carichi idraulici nella canalizzazione sanguigna.

È verosimile che possa succedere un adattamento in senso inverso quando la pressione del liquido e la linea dei carichi nella tubazione sanguigna abbassano.

Essendo aperte le comunicazioni dei ventricoli se un tumore mesocefalico o cerebellare comprime il seno retto o la vena di Galeno, ed apporta perciò un ostacolo grave al circolo refluo profondo, ed anche se un grosso tumore degli emisferi cerebrali cagiona in minor grado delle resistenze alla corrente sanguigna, sia per l'aumento di volume che reca al contenuto cranico, sia per il suo impianto sui vasi, sia per le reazioni biologiche vasali che accompagnano il processo neoplastico, deve aumentare la pressione nelle arterie e quindi anche la produzione del liquido, affinchè si stabilisca un regime emoidrodinamico congruo. Sottraendo il liquido facilmente provocasi uno sconcerto di circolo.

Si conoscono da tempo i danni, a cui espone l'estrazione di liquido con la puntura lombare nei casi di tumori cerebrali. Fürbinger, Lichtein, De la Camp, Gumprecht, Oppenheim ed altri vi hanno richiamata l'attenzione. Marinesco (1) riferiva tre osservazioni di tumori cerebrali, in due delle quali la puntura lombare fu causa di morte subitanea e nella terza di emiplegia per un focolaio emorragico consecutivo alla puntura.

(1) MARINESCO. *Sur la nocivité de la ponction lombaire dans certains cas de tumeurs cérébrales.* IVe Congrès annuel des neurologistes allemandes. Berlin, octobre 1910. V. Encephale, 1911, pag. 79.

Nell'idrocefalo chiuso tanto la puntura lombare come quella del corpo calloso eseguite separatamente, fanno prevalere la pressione intra o la extra-ventricolare ed in misura della differenza di queste pressioni espongono il cervello ad una compressione e turbano il circolo sanguigno.

Un effetto meccanico opposto ottiene il drenaggio che, senza ricorrere ad operazioni gravi ed all'introduzione di mezzi eterogenei, quali tubi metallici, tubi di gomma, fili di lino, può essere eseguito nel modo più semplice col metodo della puntura del corpo calloso imprimendo poi dei leggieri movimenti di lateralità alla cannula, affinchè resti una finestra nel corpo calloso medesimo. Il drenaggio ristabilendo le comunicazioni fra le cavità dei ventricoli ed il serbatoio aracnoideo ne equilibra direttamente le pressioni, toglie di mezzo le resistenze vasali che devono essere superate nell'equilibrio indiretto, quando le due cavità sono separate, riduce il circolo al tipo fisiologico.

Epperò se non havvi altra condizione patologica (tumore) che importi per sè una elevazione dei carichi idraulici nella canalizzazione sanguigna, quando la causa dell'idrocefalo consiste puramente nella chiusura delle comunicazioni ventricolari, il drenaggio sopprime la condizione del progressivo incremento del liquido.

Si perfori il corpo calloso, si apra il ventricolo laterale, si eseguisca la puntura sottocipitale, il principio non muta.

Aperta una comunicazione fra ventricoli e serbatoio subaracnoideo, tolta con ciò la condizione prima che aveva generato l'idrocefalo, creata la possibilità dell'equilibrio diretto delle pressioni profonde con le superficiali, sottoposti i vasi ventricolari alle fluttuazioni di pressioni sistoliche e respiratorie, che favoriscono la corrente sanguigna reflua, ridonata a questi vasi la facoltà di funzionare come vasi elastici, l'idrocefalo permane perchè la raccolta liquida stessa, una volta prodottasi, aumentando il volume del contenuto cranico e la pressione, richiese da lunga mano uno speciale regime emo-idraulico, di cui essa medesima è frutto; ma nello stesso tempo è divenuta causa provocando coll'aumento di pressione per legge di adattamento organico un maggior sviluppo dei vasi (Vedi fig. 33), che non può essere modificato da un solo intervento operativo anche se razionale ed avente il risultato di diminuire la pressione e di regolarizzare di quanto è possibile il circolo.

Rimossa pertanto coll'apertura dei ventricoli la condizione causale dell'idrocefalo, restano le conseguenze meccaniche ed organiche che sono venute lentamente creandosi ed accumulandosi in rapporto alla causa efficiente, capaci di spiegare, finchè sussistono, effetti identici.

Stabilita la comunicazione ventricolare, bisogna volgere la mira agii stati secondari, che manterrebbero l'idrope residua comunicante, con quegli espedienti che più possono influire a modificarli di nuovo.

La trapanazione del cranio a scopo decompressivo non toglie la causa dell'idrocefalo di qualunque natura, non la corregge, non ottiene lo scopo prefisso. Appena che la breccia operatoria è chiusa ed è nuovamente riempita dal liquido cefalo-rachidiano il piccolo spazio corrispondente al cedimento della dura nella sede di trapanazione, si ripristinano le condizioni di

pressione endocranica antecedenti all'atto operativo. L'unica differenza consiste nel fatto che, tolto in una parte del cranio lo strato resistente osseo, le fluttuazioni di pressione vasale vengono ad essere compensate in quella sede del cranio stesso, anzichè nella dura madre spinale. Si trasporta all'esterno e si rende visibile un fenomeno che fisiologicamente succedeva di nascosto nella spina. Un'azione reale decompressiva e migliori risultati nel processo morboso può dare la craniotomia a lembo osteo-cutaneo con asportazione della dura madre sottostante, perchè la cute essendo più cedevole si lascia distendere dalle pressioni interne fino a formare delle grandi sacche. Anche in ciò tuttavia havvi un limite in quanto che la soverchia distensione della cute va a scapito della sua vascolarizzazione e nutrizione, per cui riesce perfino ad esulcerarsi. I vantaggi poi che si possono avere dalla craniotomia si verificano

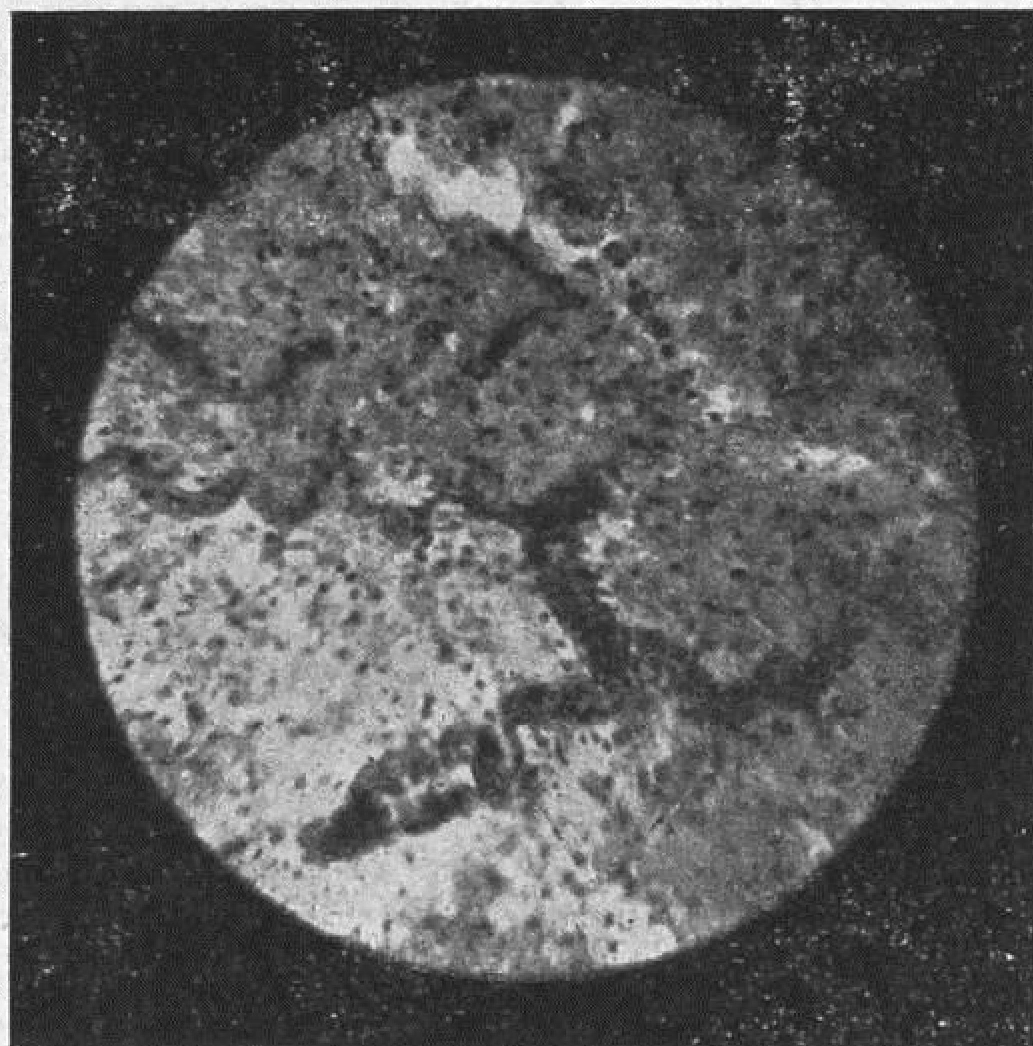


Fig. 33. — Oss. IX. Vasi della sostanza della convessità degli emisferi. Bambino di anni 4 ½ affetto da idrocefalo congenito chiuso per impermeabilità della membrana tectoria del quarto ventricolo.

Zeiss, Oc. 3 Ob A — Ingr. and. 78 d.

esclusivamente nei casi di idrocefalo comunicante, come ho osservato alcune volte in individui affetti da meningite sierosa. Essi non si hanno nell'idrocefalo chiuso e nell'idrocefalo causato da tumori. Imperocchè l'idrocefalo chiuso, sinchè resta tale, è necessariamente progressivo, sia pel suo volume, sia pei bisogni del circolo, regola la pressione dello stesso liquido extraventricolare. Parimenti nell'idrocefalo da tumore, essendo illimitabile l'energia proliferativa della neoplasia, col crescere del volume del neoplasma cresce la pressione del liquido ed il grado della raccolta idropica.

L'esportazione dei plessi coroidei oltre essere un'operazione gravissima ha un falso fondamento nella idea che i plessi coroidei siano gli organi deputati alla produzione del liquido.

La puntura sotto occipitale fu introdotta in terapia da Anton e Schmieden col concetto di offrire un campo adatto per l'assorbimento del liquido sgocciolante dal punto più profondo della scatola cranica entro la stessa muscolatura della nuca.

Al pari del drenaggio del ventricolo o del corpo calloso la puntura sottoccipitale trova la sua principale indicazione nell'idrocefalo chiuso per mancanza del foro di Magendie per non avvenuto processo regressivo della membrana tectoria o per leptomeningiti.

In tali casi la cisterna cerebello-midollare essendo dilatata e protrudente è facilmente accessibile, ed essendo inoltre conservati i rapporti delle parti, l'operazione per sè non espone a pericoli. Lo scopo finale dell'intervento non deve essere la derivazione del liquido, bensì il ristabilimento delle condizioni circolatorie fisiologiche, il pareggio fra produzione ed assorbimento del liquido medesimo. Posto che effettivamente nella massa dei muscoli della nuca il liquido venga assorbito, ciò sarebbe solo un mezzo per ottenere l'equilibrio emoidraulico secondario.

Anton e Schmieden ritengono altresì particolarmente indicata la puntura sottoccipitale quando havvi motivo di pensare alla chiusura del grande foro occipitale da parte di un turacciolo, vale a dire quando per pressione del cervelletto o del midollo allungato cessa nel foro occipitale la permuta del liquido fra la cavità cranica e la rachidica.

Non ritengo però che una tale condizione sia compatibile con la vita. Tolto il compenso elastico della dura madre spinale, ripiene le cavità ventricolari di liquido, dove troverebbero compenso le variazioni vasali di sezione entro la scatola cranica rigida ed indeformabile e come si effettuerebbe entro di essa il circolo?

A parer mio in fine la puntura sottoccipitale lungi dal servire a scopo diagnostico esige un giudizio esatto sulla causa dell'idrocefalo chiuso.

Nei bambini è molto frequente l'idrocefalo chiuso per tubercoli solitari o conglomerati del talamo ottico, delle eminenze quadrigemine, del cervelletto (sede prediletta) per compressione dell'acquedotto od occlusione del foro di Magendie.

Negli adulti l'idrocefalo chiuso è quasi esclusivamente dovuto a tumori della fossa cranica posteriore.

In tali evenienze per gli alterati rapporti anatomici aumenta il pericolo della puntura sottoccipitale di ledere parti essenziali alla vita, mentre la sua utilità diviene pressochè nulla.

In quest'ultimo biennio per opera di Dandy la semeiotica cerebrale si è arricchita della radioscopia e della radiografia ventricolare mediante l'introduzione di aria nei ventricoli (1).

Esaminando in tal modo il soggetto in diverse posizioni del capo si possono rilevare nelle immagini radioscopiche e radiografiche le dimensioni, la forma, la simmetria o l'assimetria dei ventricoli, i loro rapporti con la sostanza cerebrale.

Indubbiamente la ventricolografia segna un notevole progresso nella indagine propedeutica, ma non toglie tutte le difficoltà diagnostiche inerenti ai

(1) W. E. Dandy. *Ventriculography following the injection of air in the cerebral ventricles.* Annales of Surgery, 1918, pag. 5-11. — Id. *Fluoroscopy of the Cerebral ventricles.* Bulletin of the Johns Hopkins Hospital, vol. XXX, pag. 29-33, 1919.

fenomeni fisici ed emoidraulici endocranici, e come gli altri mezzi che modificano le pressioni endocraniche richiede nella esecuzione del metodo le più scrupolose cautele.

Un piccolo tumore degli emisferi cerebrali non cagionante per volume per sede un rilevante aumento di pressione e disturbi circolatori, non producendo idrocefalo o solo in lieve grado, non altererà notevolmente l'immagine radioscopica ventricolare.

I grossi tumori degli emisferi aumentando il volume del contenuto cranico e la pressione, modificando per la loro presenza il regime circolatorio, cagioneranno idrocefalo, la dilatazione dei ventricoli, subordinata al volume del tumore, ed anche al grado dei compensi che possono stabilirsi.

La dilatazione ventricolare potrà essere uguale dai due lati e simmetrica, se il tumore cede alla crescente pressione del liquido, se la distensibilità del ventricolo è conservata.

Ma se il tumore è consistente, non compressibile, e la distensione del ventricolo attiguo ostacolata, si dilaterà in compenso maggiormente la cavità dell'altro lato (veggasi a pag. 52 aut. 483, 28 ottobre 1915, citata).

Ed allora l'immagine di un corno o dell'intiero ventricolo del lato affetto apparirà ristretta, deformata, asimmetrica, o non sarà visibile, mentre si mostrerà larga ed assai più grande della norma quella del lato opposto.

Codesta asimmetria dei ventricoli porterà con sicurezza a ritenere che le comunicazioni ventricolari col sacco subaracnoideo si mantengono pervie o che fino ad una certa epoca almeno dello sviluppo dell'alterazione furono pervie, altrimenti l'incomprensibilità del liquido in cavità chiusa, reagendo sulle pareti, ne avrebbe impedito l'avvicinamento.

Un piccolo tumore del talamo ottico, delle eminenze quadrigemine non apparente nell'immagine radiografica, occludendo la comunicazione ventricolare, potrà dare un'idrope grandissima simmetrica.

L'immagine radiografica mostrerà la raccolta idropica.

Non di meno la diagnosi differenziale fra idrocefalo e tumore dovrà ancora scaturire dai sintomi funzionali e dalla conoscenza dei fenomeni emoidraulici.

Di grande interesse sembrami in fine nello studio dei fenomeni emoidraulici eventualmente derivati dalla sottrazione di liquido ventricolare, eseguita a scopo terapeutico od a scopo diagnostico, la seguente osservazione anatomica.

Un giovane di 18 anni, apiretico, veniva accolto, il 22 novembre p. p., nell'Ospedale Maggiore con papilla da stasi ed inizio di atrofia dei nervi ottici.

Moriva il giorno 2 dicembre corrente, nel quarto giorno dall'esecuzione del pneumocefalo artificiale.

Nell'autopsia, eseguita dal prof. Zenoni, si rilevava:

Idrope interna ventricolare intensa con appianamento delle circonvoluzioni cerebrali e protrusione della cisterna magna di Galeno, compressione ed appianamento della sella turcica. Piccolo focolaio caseoso cretificato sottopleurico nel lobo inferiore del polmone sinistro, stasi passiva viscerale.

Posto il cervello ad indurire in formalina, nei tagli praticati dopo indurimento le cavità ventricolari apparivano di ampiezza pressochè doppia della

normale. L'ependima sottile e liscio. Tutto d'intorno alla cavità del ventricolo medio il tessuto sottoepindemale di color rosso intenso di sangue per una striscia uniforme di circa un millimetro. I vasi venosi sottoepindemali turgidi. I plessi coroidei di aspetto normale.

All'osservazione microscopica delle sezioni dei pezzi inclusi in celloidina rilevavo (v. fig. 34-35):

Ependima leggermente ipertrofico con tenui villosità visibili ad un ingrandimento di 325 d.

Il tessuto sottostante cosparso di numerose piccole emorragie recenti con globuli rossi ben conservati, senza infiltrazione parvicellulare ed iperplasia connettivale. I plessi coroidei alquanto iperemici, di strutura normale.

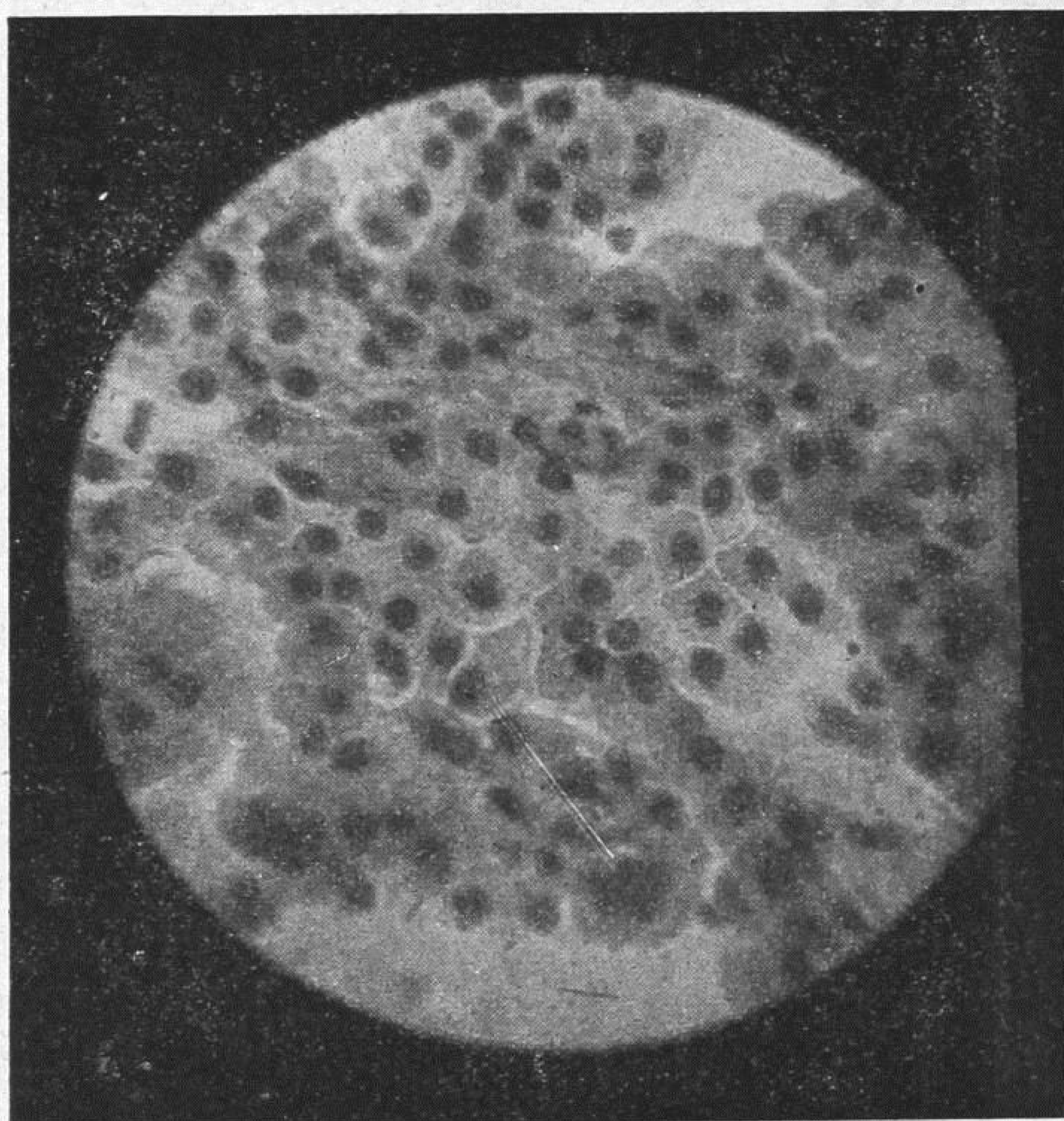


Fig. 34. — Idrocefalo. Emorragia sottoependimale consecutiva a puntura ventricolare.
Zeiss. Oc. 3 Ob. F. — Ingrand. 790 d.

Da principio pel meccanismo delle lesioni traumatiche dell'involucro osseo siamo partiti dalle deformazioni elastiche. Chiudendo questo mio scritto già di troppo lungo è necessario per la natura del tema che ritorni in succinto alle deformazioni elastiche della teca ossea, quali cause di alterazioni dell'asse nervoso, indipendenti da soluzioni di continuità dello scheletro, vale a dire della commozione.

Allorquando viene inferto un colpo sulla volta cranica e non è superata la resistenza della parte colpita, onde non ne risulta frattura, essendo la volta cranica elastica per l'elasticità inerente alla sostanza ossea e per la sua conformazione, l'urto vi produce una deformazione elastica. La deformazione della parete ossea è risentita dal sacco durale e dal serbatoio liquido cefalo-rachidico.

Il liquido cefalo rachidico in causa della sua incompressibilità diventa il mezzo di trasmissione più diretto dell'energia dell'urto agli organi che esso

involge, fino ed in quanto quell'energia non venga parzialmente smorzata dalla deformazione elastica conseguente del sacco elastico in cui è contenuto e dalla esistenza dei ventricoli.

Le esperienze manometriche da me eseguite sui cani nel 1905 e ripetute nel 1917 all'Istituto di Fisiologia di Milano, dimostravano (1) che introdotta una cannula nel serbatoio subaracnoideo nella quiete dell'animale e con relativa indipendenza dagli atti respiratori ogni pressione esercitata sulla volta cranica in modo da indurre una diminuzione della sua capacità interna, si traduce sempre in un innalzamento del liquido nel manometro, persistente finchè



FIG. 35. — Emorragia sottoependimale consecutiva a puntura ventricolare.
Zeiss. Oc. 3 Ob. A. — Ingrandim. 70 d.

dura la deformazione, e che gradatamente si estingue col rimuovere della pressione e col ritorno della scatola cranica alla primitiva capacità.

Ciò significa che il liquido cefalorachidico come incompressibile trova sfogo per la cannula alzandosi precisamente di quel tanto che corrisponde al volume della deformazione indotta.

Ora bisogna distinguere la trasmissione statica dalla trasmissione dinamica dell'urto.

La trasmissione statica si verifica quando havvi il tempo per la esplicazione del principio di Pascal.

La trasmissione dinamica quando non v'è tempo alla esplicazione del principio di Pascal.

(1) F. PEDRAZZINI. *Della commozione*. Manuali Hoepli, 1918.

L'urto non è istantaneo e la deformazione (quando non avvenga rottura) dura un tempo sufficiente perchè nel liquido le pressioni si trasmettono come se liquido statico secondo il principio di Pascal.

Il cervello sentirebbe la compressione pressochè integrale, se non intervenissero i compensi spinali e del ventricolo. Coll'intervento di questi compensi l'aumento di pressione indotto dalla deformazione elastica cranica può ridursi anche a quantità piccolissima se la resistenza del sacco elastico spinale ad espandersi, e quella esistente ai fori di comunicazione dei ventricoli per la penetrazione del liquido sono deboli.

Di tal modo il cervello può sentire debolissima pressione e di conseguenza non averne effetti patologici anche in urti di una certa intensità o nel portare pesi considerevoli sul capo.

Nell'ordine fisiologico le variazioni di pressione endocraniche, indotte dagli atti respiratori e dai cangiamenti pulsatori delle sezioni vasali si compensano nel canale vertebrale, ed egualmente è da credersi che di solito la deformazione elastica cranica prodotta da un trauma tenderà in primo luogo a compensarsi nel rachide, se ed in quanto la dura madre spinale cede e si espande più facilmente di quello che il liquido penetri dai confluenti subaracnoidei nei ventricoli cerebrali.

Posto non di meno che per condizioni patologiche la dura madre spinale si fosse ispessita ed irrigidita e per tal motivo la sua espansione fosse men facilmente attuabile della penetrazione del liquido nei ventricoli, il compenso alla deformazione elastica cranica indotta dal trauma, si stabilirebbe nella cavità ventricolare.

Il compenso potrà avvenire tanto da parte della dura madre spinale, quanto dei ventricoli, se la pressione acquistata dal liquido in conseguenza della deformazione elastica cranica vince la resistenza della dura madre spinale ad espandersi e quella alla penetrazione del liquido nei ventricoli.

In ogni caso vale il principio che l'eccedenza di volume del liquido per riduzione di capacità del serbatoio elastico tende a compensarsi in altro luogo del serbatoio stesso con un pari aumento di capacità o di immagazzinamento, indottovi per trasmissione dell'urto con un'onda di pressione.

Fino a che questi fenomeni si compiono in misura adeguata al sistema l'asse nervoso ne soffre poco. Quando la loro intensità è sproporzionata alla delicatezza dei tessuti producono conseguenze morbose, le quali originano dalle deformazioni elastiche della teca ossea, che si ripercuotono sul sacco elastico durale e nel serbatoio liquido subaracnoideo.

Sappiamo che le regioni temporali non fanno parte della volta cranica e fungono da piedritti o da pareti complementari contentive. Lo spessore e la resistenza della ossatura cranica nelle regioni temporali è men grande. Non havvi la conformazione a curva e minori sono le deformazioni elastiche. Più facilmente quindi, gli urti e le percosse vi determinano la frattura e la diastasi delle suture. Per la stessa ragione daranno più sovente nel cervello delle lesioni locali, che delle lesioni indirette o commozionali per trasmissione dell'urto a mezzo del liquido cefalorachidiano.

Trasmettendosi le pressioni indotte dalla deformazione elastica cranica uniformente secondo il principio di Pascal entro il serbatoio liquido subaracnoideo, ne risentono da una parte le leptomeningi, dall'altra il mantello cerebrale.

Si rompono dei vasellini della delicata rete piale o della corteccia encefalica, onde sovente nella commozione colla puntura lombare si estrae un liquido di colorazione rossigna o decisamente ematica, ricco di corpuscoli rossi stravasati. Nelle autopsie si incontrano suggellazioni ecchimotiche od anche vere chiazze emorragiche nelle meningi e nel pallio. Ed in periodi lontani dal trauma, quali segni del patimento subìto dalle sottili meningi e del processo irritativo in esse destato non di rado si rilevano macchie biancastre sparse ed iperplasie connettivali, zone di aracnoidite fibrosa. Quando pure, fortunatamente in casi rari, non è insorta una vera meningite sierosa.

Dal lato del cervello il coma immediato, sintoma della sospensione delle funzioni delle cellule corticali, è tanto frequente da scambiarsi l'effetto con la causa e da ritenersi questo vocabolo sinonimo di commozione.

Però la perdita di coscienza, il coma, può essere lieve, fugace, può mancare e non di meno aversi per la commozione conseguenze tardive, gravi e durature: frenosi, astenie, meiopragie, paralisi, epilessia e perfino la meningo-encefalite corticale traumatica dai sintomi della paralisi progressiva.

Se l'urto è istantaneo e la deformazione della parete cranica nei limiti della elasticità, il liquido sottostante che non ha il tempo di ripercuotersi su tutto il sacco, per fenomeno d'inerzia si comporta come solido e trasmette direttamente l'urto alla massa nervosa contenuta.

Avviene allora la trasmissione dinamica dell'urto. L'istantaneità dell'urto, non lasciando al liquido cerebro-spinale il tempo di spostarsi, nella deformazione elastica non intervengono i compensi di espansione della dura madre rachidica e di immagazzinamento di liquido nei ventricoli. Di conseguenza, affinchè avvenga la deformazione elastica cranica dell'urto, bisogna che si riduca il volume del contenuto.

Entro la scatola cranica havvi il liquido incompressibile e la massa nervosa cedevole e compressibile. La compressibilità cerebrale è anzi maggiore quando, come nello stato normale, i ventricoli non sono pieni di liquido incompressibile e contenendo in parte del vapor d'acqua, hanvi nel cervello delle cavità su cui la polpa nervosa può deprimersi.

Quindi in un urto istantaneo con inerzia del liquido cefalorachidico e relativa mancanza dei compensi spinale e ventricolare, la deformazione elastica cranica è resa possibile in quanto il cervello subisce una compressione.

Nel compiersi della deformazione elastica il liquido trasmette immediatamente per inerzia l'urto come fosse solido alla corteccia cerebrale corrispondente. Questa per la sua compressibilità subisce una depressione simile alla deformazione elastica della teca ossea.

Epperò sono frequenti le contusioni cerebrali, le emorragie traumatiche meningo-corticali con integrità dell'ossatura in corrispondenza della superficie cranica dell'urto.

Quando tutta l'energia dell'urto è assorbita in loco, non si determina altrove alcun'altra lesione. Se invece una parte dell'energia non si spegne nella sede dell'urto, essa viene trasmessa alle altre parti dell'encefalo e si ripercuote in altri punti.

A questo proposito bisogna tener conto della diversità delle masse del liquido e delle parti dell'encefalo, le quali sotto l'urto, animate di velocità differenti, possono subire spostamenti reciproci e moti di concussione, nei quali si contundono, si lacerano certe parti di tessuto e vasi a distanza dal luogo dell'urto. Ed è possibile che tutta o la maggior parte dell'energia dell'urto non si esplichi nella sede dell'urto e trasmessa direttamente all'intera massa encefalica vi determini moti di concussione e fenomeni di urto interno. Nei traumi della convessità cranica sono da ascriversi alla trasmissione dinamica dell'urto le suggellazioni ecchimotiche, le contusioni in luoghi opposti o lontani dall'urto con integrità dell'ossatura, le emorragie profonde immediate o tardive, le contusioni e le lacerazioni di parti centrali (gangli, protuberanza, bulbo, porzione superiore del midollo cervicale) con o senza alterazioni delle parti superficiali.

Le svariate sindromi mesocefaliche e bulbari per degenerazioni nucleari post-traumatiche sono spiegabili tanto per trasmissione statica delle pressioni a mezzo del liquido, esistendo attorno al ponte ed al bulbo i laghi o confluenti aracnoidei, quanto per trasmissione dinamica dell'urto. Imperocchè sulla localizazzione delle lesioni traumatiche dinamiche dell'encefalo deve avere grande influenza la direzione dei colpi.

Ogniqualvolta la direzione del colpo è tale da sospingere il cervello dall'alto in basso, la concussione avverrà più facilmente nelle parti basilari.

La colonna vertebrale come solido lineare può essere sollecitata da sforzi longitudinali trasmessi dal capo, dagli arti inferiori o direttamente applicati sull'estremo coccigeo, nonchè da sforzi trasversali sulla superficie dorsale.

A norma dei rapporti della colonna col cranio e delle vertebre fra loro variano su di essi gli effetti degli sforzi che li influenzano. Ma variando il meccanismo delle forze e gli effetti sull'ossatura, sono anche diverse le conseguenze sull'asse nervoso.

Nel caso in cui le superfici articolari dello atlante e quelle dei condili hanno un asse normale comune e meccanicamente cranio e colonna formano un tutto, l'intiera energia di caduta è applicata alla volta e le deformazioni elastiche di questa verranno trasmesse dal liquido in forma statica o dinamica come nei colpi inferti sulla volta medesima.

Nel caso in cui il capo è flesso e l'asse dei condili forma un angolo coll'asse della colonna, la forza maggiore è applicata nei condili e sopra il sistema rigido della base. Saranno minori le deformazioni elastiche e conseguentemente minori i fenomeni commozionali ad esse inerenti.

Se però il detto sistema si rompe ne deriveranno lesioni dirette per la loro sede comunemente letali.

Nel caso in fine nel quale è flessa, la colonna vertebrale e la forza si scompone sull'angolo di flessione, le lesioni nervose saranno a carico del midollo e

delle sue meningi in quella sede. Anche resistendo la contiguità del rachide sotto la forza viva di caduta per la provocata tensione e reazione elastica della colonna inerente alle sue curve, alla flessibilità delle articolazioni, alla elasticità propria del materiale, avverranno in essa delle deformazioni con modificazioni di forma e di ampiezza nelle diverse sezioni del canale vertebrale. Epperò se queste modificazioni non ostante la presenza dell'adipe perimeningeo e dei plessi venosi saranno risentite dal sacco elastico durale e vi determineranno una diminuzione di capacità, si stabilirà nel liquido un'onda di pressione verso le parti, ove la pressione è più bassa.

La lunghezza della colonna, le numerose anastomosi fra plessi venosi intrarachidici ed extrarachidici rende facili i compensi. La costituzione differente della pia madre spinale dalla cerebrale ne forma una membrana di protezione, perciò le alterazioni commozionali sono minori o meno frequenti nella spina che nel cervello e molte deformazioni elastiche della colonna, quali possono avvenire nei salti, sono in genere ben tollerate.

Non mancano tuttavia osservazioni di ematomielie, mieliti, tabe traumatica, sclerosi laterale amiotrofica, paralisi spinale spastica, poliomielite anteriore traumatica, siringomielia.

Più frequenti sono le lesioni del cono successive a caduta sul sacro, perciocchè il cuscinetto liquido esistente fra l'estremità del midollo e la fine dello speco rachidico riceve allora l'urto e lo ripercuote direttamente contro il cono dopo che ha subito la resistenza propria e quella dei fili della coda equina.

Finalmente dalle deformazioni elastiche del sacco elastico durale hanno origine al pari di tutte le altre affezioni commozionali per trasmissione statica dell'urto le alterazioni dell'asse nervoso centrale da scoppio di proiettili a distanza, delle quali si ebbe un numero grandissimo nella recente guerra.

Tutte le affezioni nervose commozionali, generate da urti cranici o vertebrali trovano il loro riscontro fra quelle da scoppio di grossi proiettili a distanza.

Sovente anche in queste il liquido che si estrae con la puntura lombare è ematico. Ciò basterebbe a dimostrare l'analogia eziologica.

Di più nelle forme da scoppio di grossi proiettili a distanza assieme ai sintomi nervosi si verificano talvolta fenomeni viscerali (broncorragia, ematuria, dolori addominali).

Nella seconda zona di esplosione di un proiettile di grosso calibro la violenta pressione dell'aria esercitata sul corpo dell'individuo induce una brusca costrizione delle coste e delle pareti addominali, elastiche e cedevoli.

Deprimendosi forzatamente la gabbia toracica e le pareti del ventre aumenta la pressione nelle cavità rispettive, onde avviene una repentina riduzione delle sessioni dei grossi tronchi venosi intratoracici ed addominali (delle vene iliache, delle azigos, delle cave e delle orecchiette medesime).

Nello speco rachidico e nel cranio la pressione resta invariata, essendo la teca ossea rigida. Ostacolato subitaneamente il deflusso venoso nelle grandi cavità splancniche il sangue rigurgita con un forte colpo di ariete nei plessi ve-

nosi intrarachidici, trasmette ad essi il colpo di ariete, li distende fortemente cagionando un improvviso aumento del volume contenuto nello spazio perimeningeo e per conseguenza una brusca contrazione del sacco durale midollare ed una forte onda di pressione nel liquido cefalo-rachidiano.

Nello stesso istante la compressione al collo ostacola il deflusso venoso nelle giugulari, anche da esse parte un colpo di ariete ed un'onda di rigurgito verso i vasi endocranici.

Le vene emissarie non permettono sfogo, egualmente influenzate dalla pressione esterna dell'aria. Di modo che le azioni spinali e le azioni craniche si sommano con segno positivo.

Il compenso non può essere dato che dalla compressibilità della massa nervosa e dall'immagazzinamento di liquido nei ventricoli.

Nel momento successivo allo scoppio l'aria spostata ritorna nel cono di esplosione e nella seconda zona subentra una depressione. Avvengono allora fenomeni in senso contrario. Lo squilibrio vasale encefalo-midollare, l'oscillazione di pressione e gli spostamenti del liquido cefalo-rachidico della prima fase positiva, sono nella somma resi maggiori da quello della seconda fase negativa.

Sono ben lungi dall'aver esaurito il mio tema, molti argomenti mi restano da svolgere, pei quali vado da tempo raccogliendo materiale, primo tra essi l'emorragia cerebrale. Ma qui mi fermo per ora o per sempre a norma del giudizio che verrà dato di quello che precede.

Ringrazio intanto i sigg. proff. Zenoni e Pugliese per l'amichevole ospitalità che mi viene data negli Istituti da loro diretti.

Milano, 28 dicembre 1920.

Roma, 1921 — Tip. Cartiere Centrali. L. Pozzi, *resp.*

(48)

Anno XXVIII Roma 1° Agosto 1921 Vol. XXVIII-M (fasc. 8)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

DIRETTA DAL

Prof. VITTORIO ASCOLI

Direttore della R. Clinica Medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO:

I.

OSPEDALE CIVILE DI ORBETELLO

Considerazioni etiologiche e rilievi clinici *su di un caso di morbo di* ***Kahler-Bozzolo.***

Prof. COLLATINO CANTIERI

Docente in Patologia medica e in Clinica medica

Medico primario.

Illustro questo caso di morbo di Kahler-Bozzolo perchè ho trovato in esso particolari anamnestici tali, da meritare attenzione, e particolarità cliniche degne di un certo rilievo.

Sulla storia clinica di questo ammalato richiamo tutta l'attenzione.

B. E., di anni 36, possidente e indefesso lavoratore della terra. Precedenti ereditari e personali remoti negativi.

Nell'estate 1917, quando si richiamarono a nuova visita i riformati della sua classe, egli fu arruolato, ma, onde esimersi dal servizio militare, iniziò tutta una lunga serie di privazioni e di sevizie contro la propria persona. Durante i primi tre-quattro mesi di soldato non mangiò mai rancio. Si nutrì di aceto, limoni e sardine salate, senza pane. Prendeva ogni mattina olio di ricino e si beveva poi un infuso di spuntature di sigari toscani, che egli poneva in fusione a freddo la sera. Durante la giornata ingeriva in presine con l'ostia della polvere pirica, beveva del cognac in cui erano stati infusi chicchi di pepe. Di frequente si strisciava la fronte e il petto con cartucce di dinamite, ciò che provocava rialzi termici e cefalee intensissime. Dopo quattro mesi fu riformato. Tornò a casa nel decembre in condizioni generali tali da essere irriconoscibile.

Migliorò in seguito lentamente, ma nel marzo del 1918, e cioè tre mesi dopo il suo ritorno, quando si diffuse la voce di una nuova visita ai riformati, il B. volle sottoporsi ad una nuova serie di sofferenze e di privazioni, onde ottenere immediata e definitiva riforma.

Per aumentare lo strapazzo fisico si recò a lavorare in miniera, nutrendosi solo di limoni e di aceto, senza mangiare affatto nè pane, nè minestra, nè erbaggi, nè carne. E protrasse questo speciale regime di vita per 3-4 mesi ancora, finchè fu svanito il pericolo di una nuova visita.

Allora tornò a mangiare, ma il suo apparato digerente, non fu più quello di prima, la digestione divenne penosa, difficile, l'alvo irregolare, le condizioni generali migliorarono a stento e il B. non tornò più quale era una volta.

Nel maggio-giugno 1918, e cioè mentre si trovava nel secondo periodo di digiuno, accadde un giorno che, nell'aspirare il vino da una botte attraverso un tubo di gomma per travasarlo in fiaschi, sentì un dolore vivissimo, improvviso, definito come un senso di strappamento in corrispondenza dell'arcata costale sinistra, e il dolore fu così vivo che l'a. fu adagiato sul letto, ove rimase fino al giorno seguente. In seguito comparve a livello di quel punto una intumescenza indolente, che andò mano mano aumentando fino a raggiungere il volume di un uovo di gallina, intumescenza a grand'asse paralleló all'arco costale, facente corpo coll'osso, di consistenza dura ma non ossea, che un distinto chirurgo ritenne essere un callo osseo. *Nell'agosto 1920* in seguito a sforzo ebbe nuovamente un senso vivissimo ed improvviso di « strappamento alla vita » ed un fatto simile gli accadde in settembre, in seguito ad uno sternuto, e tanto l'una che l'altra volta fu tanto forte il dolore che il paziente fu dovuto mettere in letto e lasciare nella più assoluta immobilità.

Nel novembre 1920 cominciò ad accusare dolore a tipo ischialgico all'arto inferiore sinistro, e dolore a tipo nevralgico intercostale al torace destro in corrispondenza del VI e VII spazio ed archi costali corrispondenti.

Tali dolori persisterono in seguito ad onta di adatte cure.

Il 2 gennaio 1921, subito dopo un bagno caldo, accusò senso di soffocazione, per cui fu posto in letto. Il medico lo trovò in istato di angoscia, fortemente dispnoico. Nella notte l'a. migliorò e al mattino di poi tutto era scomparso.

Il 6 gennaio in seguito ad un piccolo sforzo, accusò nuovamente vivo dolore con senso di strappamento alla regione costo-lombare destra.

Agli ultimi di gennaio il medico curante trova una pleurite essudativa destra e constata decadimento delle condizioni generali e febbre serotina.

Il 2 febbraio vedo, in consulto col valente collega dott. Carosi, il malato e lo trovo profondamente denutrito e anemizzato. Si lamenta di dolori al torace, sempre prevalenti al torace destro lateralmente. Accusa tuttora dolore ischialgico sinistro. Ha facile affanno; mantiene la posizione semiseduta e molto a stento può cambiar posizione e in ogni caso con l'aiuto di una persona.

P. 90 ritmico, discretamente valido.

R. 36. Tosse con scarso escreato muco-purulento.

In corrispondenza della base della apofisi ensiforme si nota una tumefazione, grande in superficie come una moneta da due lire, poco sollevata, a contorno sfumato, che appare far corpo coll'osso, dolente spontaneamente e ancor più alla pressione. Con questa si rileva una consistenza molle, elastica e, in un punto, un fine scricchiolio e l'impressione come di uno strato sottile, pergamenaceo. Detta tumefazione mancava sicuramente nel decembre, quando vidi per la prima volta l'infermo. A quell'epoca, così come oggi, si constatò invece un'altra tumefazione, della grandezza quasi di un uovo di gallina, a livello dell'arcata costale sinistra e al di dietro della linea ascellare anteriore, che mostra far corpo con l'osso, indolente, dura, non dà scricchiolii alla pressione e la cui presenza in tali condizioni daterebbe da più di un anno (v. anamnesi).

All'esame della gabbia toracica si constata una diminuita resistenza *in toto* di tutto lo scheletro; gli archi costali appaiono più molli e mostrano una particolare cedevolezza. Sono dolenti alla pressione nelle regioni antero-laterali e più a destra che a sinistra. Dolentissima è poi la pressione in punti nettamente circoscritti, su questo o quell'arco costale (sempre anteriormente e lateralmente) e in tali punti si rileva allora una particolare mollezza dell'arco costale, quasi che il tessuto osseo fosse scomparso; oppure la sensazione come di un qualcosa di pergamenaceo, che scricchiola alla pressione anche molto leggera, e lo scricchiolio è udibile talora, anche dietro qualche movimento dell'infermo.

Rientramenti sistolici precordiali.

Toni cardiaci vibrati alla base.

Rientramenti inspiratorii alla base del torace destro posteriormente. Quivi ottusità notevole, diminuzione di fremito e di respiro. Sfregamenti pleurici rudi verso la regione sottoascellare e soffio bronchiale dolce verso la linea paravertebrale.

A sinistra iperfonesi fino alla base, con notevole diminuzione di respiro e di fremito.

Negativo l'esame dell'addome. Il dolore ischialgico all'arto inferiore sinistro è diminuito rispetto al decembre; esiste sempre il fenomeno di Lasègue.

Febbre alla sera non oltre 38°.2.

Ogni altra indagine semeiologica dei diversi sistemi organici è negativa. Nulla agli arti.

Il 10 febbraio rivedo l'infermo, perchè il giorno precedente, in seguito a sforzo, ha accusato dolore vivissimo a tipo di strappamento, improvviso, in corrispondenza della regione costo-lombare destra, senza nausea nè vomito, nè irradiazioni tipo sede renale, nè disturbi di diuresi e di minzione. Anche l'esame di urina non dette alcun elemento in favore di una eventuale origine renale. L'esame locale fu negativo, l'esame generale si manteneva invariato.

Il 14 febbraio pratico una puntura esplorativa al torace destro, e con essa riesco a stento ad aspirare 3 cmc. di liquido citrino torbido leggermente ematico. Le condizioni generali vanno peggiorando. I fenomeni dolorosi, che avevano avuto un leggero, fugace miglioramento, sono nuovamente tenaci e intensi.

Il 16 febbraio, durante un movimento, il malato accusò improvvisamente vivissimo dolore in corrispondenza della I e II cervicali, un senso di strappamento che lo immobilizzò con la testa, a cui seguì un senso di inceppamento di « incordatura » dolorosa alla nuca. Dopo circa due giorni il dolore spontaneo accennò a diminuire e rimase invece il dolore provocato con la pressione a livello della apofisi trasversa della I e II cervicali. Cominciò però a presentare difficoltà nella deglutizione, che andò progressivamente aumentando.

Il giorno 22 trovo che i movimenti del collo sono possibili, ma dolorosi. Il paziente inghiottisce male, non ha rigurgito dal naso, nè tosse, sembra, ed il paziente dice di averne la sensazione netta, che il malato non abbia la forza di proiettare il cibo in esofago, ma una volta qui giunto progredisce normalmente. Tale difficoltà è più manifesta per i solidi che per i liquidi. Il riflesso faringeo è torpido; null'altro da notare all'esame del faringe. Nessuna alterazione del gusto.

Facile senso di soffocazione. Si constata che la tumefazione sternale si è estesa in superficie conservando nel resto gli stessi caratteri.

Il giorno 26 febbraio comincia tosse con escreato mucoso-purulento.

Stato dispnoico con esacerbazioni parossistiche al minimo sforzo, perfino durante il tentativo di deglutizione. Continuano rialzi termici serotini (38°-38°.5).

Il giorno 1 marzo il peggioramento diviene rapidamente progressivo. Si nota inflessione dello sterno in corrispondenza della tumefazione già ricordata. Continua la dispnea, e continua la tosse, ma non ha forza di espellere l'abbondante escreato, che si accumula nelle grosse vie aeree ed aumenta il disagio respiratorio. Muore il giorno 3 marzo.

Esami speciali.

Esami di escreato ripetutamente e ad intervalli praticati, sempre negativi.

Esami di sangue ripetutamente e ad intervalli praticati dànno: oligocromoemia ed oligocitoemia. Mai nulla di importante nei riguardi della morfologia degli elementi rossi e bianchi e della formula leucocitaria.

Esami di orina, come le altre ricerche ripetutamente praticati, hanno dato in complesso i seguenti resultati:

P. S. oscillante fra 1014-1016. Aspetto sempre lievemente torbido e reazione acida.

Albumina dapprima assente, poi in tracce minime. Mai nessun altro componente anormale, tranne la *presenza costante della proteina di Bence-Jones*, subito al primo esame di orina (12 febbraio) ricercata.

Ecco le ricerche chimiche in tal senso praticate, ripetutamente e sempre col resultato che riferisco:

1. Scaldando l'orina leggermente acidificata con acido acetico, si constata che circa a 40 gradi comincia un intorbidamento che va aumentando fin verso i 55°-60°. A questo momento si forma un precipitato fioccoso. A 75° questo precipitato comincia a ridisciogliersi e sempre più fino alla ebollizione, con la quale però non avviene mai una chiarificazione completa.

2. Precipitato a freddo con alcool assoluto.

3. Precipitato a freddo con acido nitrico, che si ridiscioglie alla ebollizione.

4. Precipitato a freddo con eccesso di soluzione satura di solfato di ammonio.

5. Precipitato a freddo con soluzione satura di cloruro di sodio, previa leggera acidificazione con acido acetico; il precipitato si ridiscioglie quasi completamente scaldando alla ebollizione.

6. Nell'orina filtrata a caldo, previa ebollizione ed acidificazione con acido acetico, si ha nettissima la reazione del biureto, si ha precipitazione con soluzione satura di cloruro di sodio e il precipitato si ridiscioglie alla ebollizione. Su tale orina filtrata si ha precipitato con reattivo di Esbach per l'albumina, e dosando con l'albuminometro di Esbach abbiamo ottenuto cifre oscillanti fra il 3 e il 5 per mille. Il *sedimento dell'orina* sempre discretamente abbondante, ha mostrato costantemente presenza di cilindri granulosi di diverse dimensioni abbastanza numerosi.

Esame del liquido estratto con la puntura esplorativa. — Data la piccola quantità (3 cmc.) non si presta a molte ricerche. Dà nettamente positiva la reazione di Rivalta. Diluito a 1/5 si usa per la ricerca dell'albumina (28 per mille) e per la ricerca del corpo di B. J. che è positiva con alcune delle ricerche sopra ricordate (prova del riscaldamento, prova con la soluz. satura di cloruro di sodio sul filtrato a caldo, previa ebollizione ed acidificazione lieve con acido acetico).

L'esame del sedimento mostra la presenza di numerose forme a tipo linfocitario, e leucociti polimorfi.

La diagnosi di morbo di Kahler-Bozzolo da me posta subito dopo che l'esame dell'orina ebbe portato, con la presenza del corpo di B. J., un nuovo ed importante elemento al sospetto in me già sorto dopo la prima visita, fu successivamente confermata dall'illustre clinico di Roma prof. Ascoli che, pochi giorni prima della morte, ebbe a vedere, col medico curante e con me, il paziente. E tale autorevole conferma ha speciale valore in questo caso, in cui, per varie ragioni, venne a mancare il controllo anatomo-patologico, e mancò anche un esame radiologico completo, per la impossibilità, in cui fin da principio venne a trovarsi il paziente di esser trasportato da casa propria al gabinetto radiologico del nostro Ospedale.

Basai la diagnosi di M. di K. sui seguenti sintomi:

1. Dolori a sede ossea costale, che precedettero la comparsa del tumore sternale, spontanei e provocati alla pressione, con la quale segnatamente si provocano in alcuni punti circoscritti della costa, in cui si rileva un particolare rammollimento dell'osso; e talora un senso di assottigliamento, di consistenza pergamenacea, che provoca dei crepitii alla palpazione.

2. Formazione di una tumefazione sternale, dolente, molle, crepitante, che va in seguito stendendosi in superficie e provoca in quel punto una inflessione dello sterno.

3. Proteinuria di B. J. manifesta e costante.

4. Senso di mollezza di tutte le ossa della gabbia toracica.

5. Anemia, denutrizione progressiva, ribelli ad ogni cura fino alla morte.

In via differenziale esclusi le seguenti più importanti diagnosi:

1. *La sifilide ossea.* Per i precedenti negativi dell'infermo, perchè la

sifilide ossea dà più frequenti localizzazioni al cranio e alle ossa lunghe, e tra queste più specialmente alla tibia, e particolarmente alla diafisi, e non presenta la proteinuria di B. J.

2. *Osteopatie di origine nervosa* (tabe, siringomielia) per la mancanza di ogni sindrome nervosa, sia pure appena abbozzata, per la presenza di fenomeni dolorosi, per la localizzazione esclusivamente e costantemente toracica, per la presenza della proteina di B. J.

3. *La malattia di Paget* perchè mancava il caratteristico aumento di spessore di certe ossa, specialmente del cranio, e diafisi tibiale, non si determinarono mai le deformità degli arti, caratteristiche di questa malattia, nella quale inoltre manca la proteinuria di B. J.

4. Esclusi *metastasi ossee di tumore altrove primitivo,* per esser sempre mancato ogni e qualsiasi segno diligentemente ricercato di localizzazione primitiva di neoplasma, per essere stata fin dal primo momento una sintomatologia a sede essenzialmente e prevalentemente ossea, per esser sempre mancati nel sangue circolante quei fatti di mielocinesi così frequenti a trovarsi nelle metastasi ossee di tumori maligni, ed infine per la presenza del corpo di B. J.

5. Infine non rimase difficile scartare la *comune osteomalacia,* l'*osteoporosi,* l'*osteite fibrosa* di Reklingausen per l'età, il sesso (sebbene non si dimentichi che è stata descritta anche l'osteomalacia maschile: Arcangeli, *Riv. Ospit.,* 1915, n. 18), la localizzazione esclusivamente toracica, la presenza del tumore sternale, la proteinuria di B. J., il decorso relativamente rapido e l'esito letale. E venni così alla diagnosi di mieloma multiplo delle ossa o morbo di Kahler-Bozzolo.

Tale diagnosi ha naturalmente un valore essenzialmente clinico, e tale deve sempre avere corrispondentemente ad un concetto assai comprensivo che «coinvolge e considera alla stessa stregua l'insieme dei tumori multipli e primitivi del midollo osseo, qualunque ne sia l'aspetto istologico assai variabile». (Micheli, *Giornale del Medico pratico,* n. 1, 1921).

I. — CONSIDERAZIONI ETIOLOGICHE.

È noto come, in tema di etiologia del M. di K. regni la più grande oscurità, e questa induce a fermare l'attenzione, nel caso che ci occupa, su certi dati anamnestici, rari a trovarsi nella pratica, che, minutamente indagati, appaiono qui non privi di importanza.

Alludo a tutte le astensioni e aberrazioni dietetiche, che ho in dettaglio riportate.

Fra esse e inizio del male esiste secondo me un rapporto cronologico netto.

Io ritengo infatti che nel nostro infermo si trovi già un segno di malattia nell'episodio doloroso svoltosi nel maggio-giugno 1918, e cioè nel secondo periodo di iponutrizione, episodio rappresentato da una frattura costale del tutto sproporzionata alla entità del trauma (v. storia), e che, io penso, molto verosimilmente non si sarebbe avuta, se le condizioni delle coste fossero state normali. Anche il callo osseo che ne derivò si presentò anormale per la sua esuberanza e la mancata calcificazione, fino a rivestire le parvenze di un tu-

more, allo stesso modo come calli ossei esuberanti o deformi sono stati registrati nell'osteomalacia e nel M. di K. (1). E che si trattasse di un callo osseo, come a suo tempo un chirurgo aveva diagnosticato, e non di un tumore, credo che venga dimostrato dall'ulteriore decorso; per essere la tumefazione sempre rimasta dello stesso volume, sempre indolente spontaneamente e alla palpazione, e sempre di una consistenza dura, ben diversa, ad esempio, da quella che presentava la tumefazione mielomatosa sternale.

Io ritengo dunque come molto probabile che, già prima dell'inizio dei fenomeni dolorosi, esistesse nel nostro caso una alterazione nella costituzione dello scheletro, o, per lo meno, delle coste, tale da giustificare una frattura costale sproporzionata alla piccolezza del trauma, seguita da callo osseo esuberante, non calcificato, frattura insorta dopo circa otto mesi da che il paziente, con breve periodo intervallare, si andava sottoponendo a digiuni e ad ingestione di speciali sostanze nocive.

A quest'epoca dunque la malattia se non era già clinicamente conclamata, si era già anatomicamente in qualche modo iniziata, onde noi ne vediamo un nesso, cronologicamente abbastanza stretto, con le cause che subito esamineremo.

In proposito di queste dobbiamo separatamente considerare: 1° l'ingestione prolungata di polvere pirica; 2° l'ingestione prolungata di acidi (aceto, limoni), olio di ricino, cognac, pepe, ecc.; 3° il digiuno, se pure non nel senso strettamente assoluto, a lungo protratto.

I. — Noi ignoriamo la composizione chimica precisa della polvere pirica che quotidianamente il nostro paziente ingeriva.

Ma noi conosciamo in tesi generale quali composti chimici principalmente ricorrano nella composizione di esplosivi.

Ricordo: il clorato di potassio, l'acido picrico, la fenilidrazina, la pirodina, la toluilendiamina, l'acido pirogallico, la nitroglicerina, i nitriti, tra cui il troty o trinitrotuololo.

Possiamo in breve dire che tutte queste sostanze sono capaci di indurre alterazioni più o meno gravi sul sangue: alterazioni morfologiche dei globuli rossi, ittero da emolisi, formazione di meta-emoglobina (2).

L'ingestione continua e prolungata di polvere pirica equivale dunque ad una ingestione continuata di veleni, attivamente ed elettivamente emotossici.

Se in questo caso non è sorta di conseguenza una grave anemia o un ittero da emolisi, come già nel campo sperimentale e in certi casi di avvelenamento, ciò può essere dovuto ad insufficienza e delle singole dosi e del quantitativo totale, ma ciò non porta con facilità ad escludere, che l'uso protratto di tali dosi possa esser rimasto senza danni negli organi ematopoietici.

È per questo che non priva di fondamento mi sembra l'ipotesi che un abuso protratto di queste sostanze abbia costituito un particolare stimolo abnorme sul tessuto ematopoietico per eccellenza, il midollo osseo, ed essere stato con ciò una causa o efficiente o predisponente di prim'ordine nel determinare in esso quella deviazione dalla norma nell'accrescimento e nella

---

(1) Cfr. Martiri, Policl., Sez. Med., 1915. — Arcangeli: *L'osteomalacia.* Utet, 1908.

(2) Cfr. Biondi: *Simulazione e provocazione di lesioni e di malattie.* — Roma, presso la «Rassegna di Previdenza Sociale», 1920.

riproduzione degli elementi cellulari del tessuto, che si concreta poi in quella alterazione anatomopatologica, il mieloma, sulla cui natura iperplastica, neoplastica o neoplastiforme ancora si discute (1). E, in via d'ipotesi, l'azione predisponente potrebbe esplicarsi determinando forse uno stato meiopragico nel tessuto ematopoietico, il cui valore in etiologia avrebbe la sua base in studi di questi ultimi anni, specialmente di Martelli, il quale, individualizzando uno stato ipomieloide (costituzionale), annette a questo la massima importanza per l'insediarsi di emopatie in seguito a cause efficienti anche banali (2).

II. — L'ingestione prolungata e a forti dosi di acidi (aceto, limoni), olio di ricino, cognac, pepe, ecc., ha avuto indubbiamente azione sull'apparato gastro-enterico, quivi determinando uno stato infiammatorio cronico, che notevolmente si ripercuote sulla nutrizione dell'infermo, fino al punto da giustificare, forse da solo, lo stato di dimagramento conseguente, se si considera che, da un lato l'anoressia che deriva limita l'introduzione del cibo, dall'altro le condizioni del tubo gastro-enterico limitano l'assorbimento e dànno luogo a turbe tossiche di origine intestinale, che a tutto il resto si sommano.

E verosimilmente l'azione di queste sostanze non si limita all'apparato gastro-enterico, ma si estende ad altri visceri dell'economia (fegato, reni).

Una tale alterazione del tubo gastro-intestinale e presumibilmente anche del fegato e dei reni ha, oltre tutto, un duplice valore nelle sue conseguenze, in vista di due dati di fatto:

1° Gli studi sperimentali di Martelli (3) su veleni emotossici avrebbero portato quest'A. a concludere che «le modificazioni indotte dal veleno sono «relative non solo alla quantità propinata di questo, ma ancor più allo stato «d'integrità degli organi e delle funzioni organiche» (intestini, fegato, reni).

2° È risaputo (4) che in malattie esaurienti, in enteriti croniche, può osservarsi una fragilità eccessiva delle ossa, pur rimanendo a determinare caso per caso se si tratti di atrofia semplice delle ossa o di osteoporosi o di vera osteomalacia secondaria.

Da queste due serie di fatti emerge che le alterazioni viscerali prodottesi in seguito all'abuso di aceto, limoni, cognac, pepe, olio di ricino, oltre a produrre danni diretti sull'organismo, possono aver contribuito a nuocere indirettamente: 1° sul sistema ematopoietico e sul sangue, esaltando l'azione delle sostanze emotossiche in pari tempo ingerite; 2° sul sistema scheletrico, sommandosi ad altre cause, che subito esamineremo, atte a produrre, per lo meno, un impoverimento, una decalcificazione del tessuto osseo.

III. — Nella storia del nostro infermo figura una iponutrizione a lungo protratta, o, fors'anco meglio detto, un digiuno, svoltasi in due periodi, durante i quali altre cause danneggiavano per altra via l'organismo, periodi

(1) Cfr. Micheli: Gior. Med. Prat., n. 1, 1921. — Martelli: Rif. Med., n. 47, 1911. — Lunghetti: La Clin. Med. It., 1912. — Banti: *Trattato Anat. Pat.*

(2) Martelli: *Nuove vedute pratiche sull'etiopatogenesi delle anemie* (Rif. Med., n. 45, 46, 47, 48, 1914). — *Polietiologia e curabilità dell'anemia perniciosa* (Atti R. Accad. Med. Chir., Napoli, 1919). — *Preleucemie o stati preleucemici* (Gazz. int. di med. chir., 1920).

(3) *Polietiologia e curabilità dell'anemia perniciosa* (Atti R. Accad. Med. Clin., Napoli, 1919).

(4) Cfr. Arcangeli: *L'osteomalacia*. Utet, 1908, pag. 99.

a così breve distanza l'uno dall'altro, da sommare la loro azione, intervenendo il secondo, quando l'azione deleteria del primo non era ancora stata reintegrata.

L'influenza di una alimentazione insufficiente ed incongrua sullo stato del tessuto osseo, era già nota in tema di osteomalacia (1). Recentemente si è formata tutta una letteratura essenzialmente tedesca, dalla dura esperienza del periodo bellico, che dimostra un nesso fra la insufficiente alimentazione cui erano costrette certe popolazioni, specialmente in Austria, e una particolare frequenza di casi con alterazioni ossee tipo osteomalacico, anche in soggetti giovani. Si è parlato così di «Hungerosteopathie», «Hungerosteomalacie».

Casi di questo genere furono descritti in Germania da: Heyer e Mayer (2) a München; Fromme (3) a Göttingen; Hochstetter (4) in Tübingen; Simon (5) e Alvens (6) in Frankfurt; Saner (7) e Hamel (8) in Hamburg; in Austria (specialmente a Vienna): da Schlesinger (9), Edelmann (10), Hass (11), Staunig (12), Wenckebach (13), Porges e Wagner (14), Schiff (15), Wassermann (16). (Sono costretto a rimandare ai singoli lavori per una descrizione particolareggiata).

Tirando ora le fila di questa esposizione noi vediamo che resulta ben dimostrato in questo caso:

1° L'azione protratta di svariati agenti ad azione altamente tossica sul sangue e sugli organi ematopoietici.

2° Una iponutrizione spinta e prolungata capace di determinare alterazioni del sistema scheletrico più o meno vicine alla osteomalacia.

L'azione deleteria sul tessuto sanguigno e sul tessuto osseo viene accresciuta attraverso le indubbie lesioni gastro-intestinali e, molto probabilmente, anche epatiche e renali, e di tutto il ricambio, che l'ingestione prolungata e contemporanea di altre sostanze hanno determinato nel nostro infermo.

Questo stabilito, non mi sembra illogico avanzare le *seguenti ipotesi*:

1° che gli agenti emotossici, attraverso ad uno stimolo abnorme, continuo e protratto sul midollo osseo, abbiano agito quali cause di malattia, o in via diretta, non dimenticando che il mieloma è da molti riconosciuto, per lo meno in un primo tempo, come una forma iperplastica (17), o per via indiretta, causa predisponente quindi, e non efficiente, forse determinando nel midollo quello stato di meiopragia (Martelli) della massima importanza nella etiologia di tutte le affezioni sistematiche del tessuto ematopoietico, e attraverso al quale cause banali e della pratica quotidiana (infezioni, traumi, ecc.) possono assurgere a cause determinanti di malattia;

2° che la protratta iponutrizione e le turbe viscerali gravi prodottesi al seguito di ingestione di varie sostanze già ricordate, se da un lato hanno valso

---

(1) Cfr. ARCANGELI, loc. cit., pag. 35 e 48.
(2) Münch. med. Woch., n. 4, 1920.
(3) Deut. med. Woch., n. 19, 1919.
(4-5-6) Münch. med. Woch., 1919, rispettivamente n. 28, 29, 38.
(7-8) Deut. med. Woch., 1920, rispettivamente n. 2 e 3.
(9-10-11-12-13-14-15-16) Wien. klin. Woch., 1919, rispettivamente n. 10, 13, 4, 26, 27, 11, 28, 15, 12 e 14.
(17) Cfr. LUNGHETTI, loc. cit.

ad esaltare l'azione del precedente gruppo di cause, dall'altra hanno direttamente agito sul sistema osseo e determinato in esso quello speciale rammollimento e cedevolezza *diffusa* delle coste, che rappresenta una alterazione ben diversa da quella circoscritta, determinata dal sottostante tumore mielomatoso.

A meglio precisare la possibile importanza di cause ad azione decalcificante ed osteomalacizzante, evidenti nella mia osservazione, e poco o nulla indagate nella maggioranza dei casi, giova brevemente considerare che cosa sappiamo noi del *rapporto fra alterazioni ossee e mieloma* (1).

È certo che il nodulo mielomatoso produce in via secondaria un'alterazione dell'osso vicino: distruzione della sostanza spongiosa, assottigliamento della corticale «e ciò non per scomparsa degli elementi minerali e trasfor«mazione in connettivo di tipo inferiore, come avviene nell'osteomalacia, ma «per rarefazione ed atrofia semplice dell'osso» (Martiri).

Accanto ad una tale alterazione ossea circoscritta sta un'altra eventualità, dimostrata da molte osservazioni e riportata quindi come possibile anche nella sintomatologia del M. di K. (Cfr. Martiri), di una particolare cedevolezza diffusa, a tutte le ossa della gabbia toracica per lo meno, e non circoscritta a singoli punti (2).

Ora non resulta con abbastanza chiarezza dalla maggioranza dei casi, se una tale condizione sia volta a volta l'esponente di una mielomatosi diffusa, oppure di una alterazione del tessuto osseo più o meno vicina al tipo osteomalacico, che accompagni o preceda la formazione dei tumori e sia da questi indipendente, ma piuttosto legata allo stesso ordine di cause ignote, che determinano il complesso sintomatico del M. di K.

Il mio caso si presta, sotto questo punto di vista, ad una considerazione. Esistono in esso due dati di indubbio valore, che, sebbene relativamente lontani nel tempo, sono uniti da evidente legame: 1° la frattura costale, totalmente sproporzionata alla entità del trauma, e seguita da callo osseo esuberante e non calcificato, manifestatasi quando nessun segno clinico di mielomatosi esisteva; 2° particolare cedevolezza *in toto* della gabbia toracica, clinicamente riscontrata a malattia conclamata.

Io penso che una tale frattura costale possa essere stata l'esponente di una alterata struttura dell'osso, piuttosto che la conseguenza di una localizzazione mielomatosa, alterazione di struttura che si sarebbe resa più tardi clinicamente evidente con lo stato di mollezza diffusa di tutta la gabbia toracica, chiaramente apprezzabile a malattia conclamata, e ne deduco che, molto verosimilmente, nel caso in questione, accanto alle alterazioni ossee circoscritte dipendenti dai tumori mielomatosi e bene apprezzabili a malattia con-

---

(1) Tralascio dal considerare, perchè non attinenti al caso mio, le eventuali possibili alterazioni iperplastiche (cfr. MARTIRI, LUNGHETTI, loc. cit.).

(2) Cfr. lavori di: STOKVIS-KÜHNE (Zeitsch. f. Biol., Bd. 19, 1883); ZAHN (Deut. Zeitsch. f. Chir., Bd. 22, 1885); STOKVIS (Jaresb. f. Tierch., 1891); KALISCHER (Deut. med. Woch., n. 4, 1901); CONTI (La Clin. Med. It., 1902); D'ALLOCCO (Arch. it. di med. int., n. 1 e 2, 1900); BERBLINGER (Frankf. Zeitschr. f. Path., Bd. 6, 1910); BURGERHOUT e GRUTTERINCK (Nedeol. Tijdschr. v. Geneesk., 1913); KAHN (Med. Rec., 1914).

clamata, ci sia stata anche una alterazione diffusa nella struttura e composizione delle ossa, di quelle toraciche per lo meno, che ha preceduto la estrinsecazione dei tumori mielomatosi, e che di per sè quindi ha evoluto in dipendenza di quel gruppo di cause ad azione osteo-malacizzante già ricordate.

Ciò porterebbe a ritenere, che, anche in altri casi del genere, in cui la causa della depauperazione ossea non è, come nel mio, rilevata, tale mollezza possa esser dovuta ad una alterazione ossea diffusa, che di per sè si esplichi, indipendentemente dalle alterazioni midollari e con queste parallelamente proceda alle dipendenze dello stesso gruppo di cause.

Questo concetto trova un certo appoggio nell'ottimo studio istologico di Lunghetti (loc. cit.). Questi dimostrò in un caso di M. di K. che il processo di riassorbimento dell' osso era dovuto: *a*) ad atrofia semplice da compressione in quei punti in cui l'osso entrava a contatto immediato col tessuto mielomatoso tipico; *b*) a distruzione per opera degli osteoclasti «là dove il «midollo osseo non presentava ancora completa la trasformazione mieloma«tosa». Nulla quindi di più naturale «che, determinatasi per cause a noi «ignote nella loro essenza una spinta al riassorbimento osseo, questo avvenga «per mezzo degli elementi che sono a detto scopo fisiologicamente deputati». In altri termini, Lunghetti trova che anche in punti in cui la trasformazione mielomatosa non è completa esiste un processo di riassorbimento dell'osso per opera di osteoclasti, ben diversa dall' atrofia da compressione per opera di masse mielomatose, e che questa spinta al riassorbimento venga non già dal mieloma. ma da cause a noi ignote.

Pur troppo non tutte le osservazioni di M. di K. sono corredate di ricerche istologiche così diligenti e complete e di argomentazioni così esaurienti come questa di Lunghetti.

Ond'è che questo, che, in via induttiva, sulla base dei ragionamenti e dei dati di fatto esposti siamo portati ad ammettere per certi casi, in cui viene registrata una particolare mollezza delle ossa, attende ancora la conferma completa ed unanime della osservazione.

Comunque sia, sembrami si possa ammettere che le cause ad azione nociva sul sistema osseo abbiano importanza etiologica in tema di M. di K. o per lo meno, se non si vuol troppo generalizzare, in alcuni casi nei quali è rilevabile una alterazione più diffusa delle ossa.

II. — RILIEVI CLINICI.

I. — Resulta dalla storia del nostro infermo l'insorgenza di dolori improvvisi, atroci, definiti come senso di strappamento, tutt'affatto sproporzionati, per la gravità loro, alla causa traumatica, cui venivano attribuiti (sternuti, movimento brusco, inspirazione profonda e simili), a sede lombo sacrale o toracica, o, ultimamente, cervicale, che cominciarono a manifestarsi in un periodo del male clinicamente precoce.

Il primo di tali episodi dolorosi è bene spiegato dalla frattura costale determinatasi in seguito al trauma, sebbene questo di assai lieve entità; ma negli altri casi non fu mai possibile constatare fratture, nè alcun altro fatto obiettivo capace di spiegare il dolore brusco e violento. Eventualità simili

vengono registrate in altre storie cliniche di osservazioni pubblicate. (Venturi (1), Hamburger (2), Anders e Boston (3), Conti (4), Martiri (loc. cit.)

In questi casi, tali fenomeni dolorosi precedono molto spesso quelli classici della malattia. All'indagine anatomo-patologica non si parla di fratture, nè sempre sono state messe in rilievo alterazioni mielomatose, convenientemente ubicate per poterli spiegare come nei casi di Conti e di Venturi.

Tralasciando di stabilire se nei singoli casi si sarà trattato o di piccole fratture incomplete, capaci di sfuggire alla diagnosi clinica, o di lacerazioni periostali o di radicoalgie (ricordare il tipo di dolore delle radicoliti (5), e la non rara esistenza di ischialgie o brachialgie *sine materia* nel M. di K), sta di fatto che questi piccoli episodi dolorosi mostrano avere un certo valore nella storia di molti di tali infermi e, ciò che più vale, in un periodo clinicamente precoce del male. Ed è da domandarsi anche se in qualche caso essi non sieno già l'esponente di un'alterazione nella costituzione diffusa dell'osso, indipendente dalla mielomatosi, alterazione su cui già ci siamo trattenuti.

II. — L'*ischialgia* sofferta dal nostro paziente, insieme al dolore dell'emitorace destro a tipo nevralgia intercostale, rappresenta un elemento clinico di una certa importanza, difficile a interpretare e che trova riscontro in altri casi della letteratura, quali quello di Kahler (6), di Cervellini (7), di Boston (8), di Martiri.

In questi casi nè la clinica, nè l'anatomia patologica hanno portato la ragione del fatto nevralgico. Per analogia ricordo anche il caso di M. di K. descritto da Torchio (9) con neurite periferica del plesso brachiale sinistro, in cui manca la dimostrazione di qualsiasi irritazione meccanica sui rami del plesso brachiale.

Nel mio caso se il dolore a tipo nevralgico dell'emitorace destro è facilmente spiegato dalle alterazioni ossee costali, che poco tempo dopo si resero palesi, è meno facilmente spiegabile l'ischialgia, la quale non solo fu sempre scompagnata da segni clinici di spina irritativa del nervo, ma andò attenuandosi a malattia conclamata, rimanendo in seguito solo disvelabile col procedimento di Lasègue, fatto questo, che, a mio credere, molto difficilmente si sarebbe verificato se il fenomeno doloroso fosse dovuto ad una localizzazione mielomatosa. L'importanza clinica di certi *fenomeni nevralgici o nevralgiformi sine materia,* ad *insorgenza precoce,* nel M. di K, sembrami manifesta, ma non ne è egualmente chiara la patogenesi.

L'ipotesi di una origine tossica, espressa da qualche autore, piace, ma non possiede ancora, a parer mio, i documenti necessari e sufficienti per passare a certezza, tanto più se il concetto di tossiemia viene unificato con quello di proteinemia e proteinuria di B. J. come inclina a ritenere Torchio nel suo caso, sembrandomi fino ad ora insufficienti a confermare tale ipotesi le ri-

(1) Rif. med., n. 57 e 58, 1901.
(2) Johns Hopkins Hospital, vol. 12, 1901.
(3) Lancet, 10, I, 1903.
(4) La Clin. Med. It., 1911.
(5) Cfr. BOLZANI: *Le sindromi radicolari.* — Pavia, Tip. Cooperat., 1919.
(6) Wien. med. Presse, 1889, e Prag. med. Woch., 1889.
(7) Riv. Ven. Scienze med., 1902.
(8) Americ. Journ. med. Scienc., vol. 125, 1903.
(9) Pensiero Medico, n. 48, 1915.

cerche di Merletti e di Cavazzani di Ferrara (citati da Torchio) che pure dimostrerebbero la tossicità del corpo di B. J.

Io penso che, in qualcuno dei casi del genere, minute, lunghe e pazienti ricerche istologiche sul nervo o sui nervi, che fino ad ora sono mancate o quasi, potrebbero dare qualche resultato. Mi induce a ritenerlo l'aver veduto come Martelli (1) in un caso di mielosarcomatosi neoplastica aleucemica, descritto da De Renzi (2) sotto la diagnosi di M. di K., abbia trovato in un nervo (ramo del plesso solare) apparentemente del tutto normale, una infiltrazione mieloide, la quale si iniziava «a preferenza come metastasi nei capillari linfatici che corrono sotto il perinervio».

III. — Nelle *orine* le reazioni riportate mi sembrano dimostrare, senza tema di obiezioni, la presenza costante e in discreta quantità della proteina di Bence-Jones, la cui importanza nel M. di K., pur senza assolutismo (Cfr. Martiri), viene confermata da ogni autore (3) che dell'argomento si è occupato. Giova insistere sul nome di «proteina» da sostituire a quello di albumose, dopo che è stato dimostrato che, tra i prodotti della digestione peptica di questa sostanza, si ritrovano i prodotti di scissione e i caratteristici aminoacidi delle proteine genuine e dopo che Micheli (loc. cit.) ha dimostrato possedere il corpo di B. J. capacità antigene, come le proteine, pur rimanendo gli anticorpi ch si formano, sotto alcuni aspetti, differenziabili da quelli delle proteine del siero.

Io non posso dal mio caso trarre elementi di una qualche importanza, che sieno di valido contributo alla dibattuta questione dell'origine del corpo di B. J. la quale sembra oggi orientarsi verso una derivazione dalle proteine del siero di sangue (Martiri, Micheli). Dirò solo che, contrariamente a quanto suole avvenire in tanti casi (Martiri), nel mio la proteinuria di B. J. fu marcata e costante fino alla fine, anche quando, per le ragioni espresse nella storia, il malato era costretto ad un digiuno quasi assoluto.

Due parole su un altro reperto urinario: la *cilindruria*, senza albuminuria dapprima, e in seguito con minime tracce di albumina. Un reperto simile si ritrova nei casi di D'Allocco (4) che insiste sulla morfologia di questi cilindri, di Donetti (5), Jochmann e Schumm (6), Collins (7), Conti (8), Kahn (9), Torchio (10), Testi (11), ed appare spesso un evidente contrasto fra albuminuria, assente o appena accennata, e cilindruria. È possibile che, come la maggioranza degli AA. ritiene, l'alterazione renale sia secondaria alla proteinuria. Secondo Donetti, però, può la manifestazione renale scomparire pur continuando la proteinuria di B. J. e questo starebbe contro ad un rapporto, per

---

(1-2) Rif. Med., 1911, rispettivamente n. 47 e 24.

(3) Cfr. di recente: MICHELI, Giornale del Medico pratico, n. 1, 1921; *Scritti medici in onore di Bozzolo,* 1921; Haematologica, vol. II, n. 1, 1921

(4) Arch. It. di med. int., n. 1-2, 1909, e Rif. Med., n. 31, 1916.

(5) Riv. Crit. Clin. Med., 1901.

(6) Münch. med. Woch., 1901, e Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. 46, 1902.

(7) Med. Rec., n. 17, 1905.

(8) La Clin. Med It., 1911.

(9) Med. Rec., n. 19, 1914.

(10) Pensiero Medico, n. 48, 1916.

(11) Rif. Med., n. 46, 1917.

lo meno in senso clinico, fra proteinuria e cilindruria. Comunque stiene le cose, trovo che la presenza di cilindruria senza o con scarsissima albuminuria sia un dato clinico diagnostico di un certo valore.

IV. — La mancanza di reperto necroscopico non permette l'esauriente discussione o l'esatta interpretazione di altre particolarità cliniche, in cui quindi molto brevemente mi soffermo.

La *pleurite essudativa destra* trova riscontro in eventualità simile di molti altri casi (Hammer (1), Senator (2), Venturi (3), Caccini (4), Meltzer (5), Lunghetti (6), Warstat (7), Martiri (8), e può presumibilmente essere spiegata come una flogosi reattiva in seguito ad una particolare superficialità delle neoformazioni mielomatose costali in qualche punto. oppure ad una diffusione di noduli mielomatosi sulla superficie pleurica, come nei casi di Hammer e Venturi.

Ricordo inoltre, come degno di nota, il reperto positivo del corpo di B. J. nell'essudato pleurico.

Corriat (9) trovò nel liquido pleurico di un individuo che presentava estrema cedevolezza delle coste e polineurite alcoolica una forte quantità di c. di B. J. Ma non esisteva proteinuria; nè fu eseguita la necroscopia del caso.

Più difficile interpretazione trova il fenomeno *disfagia* che acutamente si manifesta, dopo il dolore improvviso accusato nella regione cervicale, pochi giorni prima della morte. Senator (10) trova nel suo caso difficoltà della parola e della deglutizione, ma trova paralisi degli ipoglossi e paresi aritenoide; se non che il reperto anatomico del sistema nervoso centrale fu negativo.

Nel caso di Stokvis-Kuhne (11), in cui manca la necroscopia, è registrata la disfagia, ma anche la paralisi del VII e del V. Nel mio caso invece la disfagia, acutamente insorta, rimane fenomeno isolato come sintomatologia nervosa.

Ad essa si aggiunge, come fenomeno degli ultimi giorni, uno stato dispnoico. con esacerbazioni parossistiche di fronte al più piccolo sforzo. Ravvicinando i fenomeni disfagia e dispnea si potrebbe anche pensare a un qualcosa di mediastinico o per ipertrofia gangliare, come nel caso di Bevacqua (12), o per metastasi extragangliare; però il modo di insorgere della disfagia, la mancanza di ogni altro segno di lesione mediastinica ci rendono dubbiosi nella ipotesi.

E sul cammino delle ipotesi non vale oltre addentrarsi.

---

(1) Virch. Arch., Bd. 137, 1894.
(2) Berl. Klin. Woch., n. 8, 1899.
(3) Rif. Med., n. 57-58, 1901.
(4) Policl., Sez. prat., 8, VI, 1901.
(5) Med. Rec., 18, VI, 1904.
(6) Loc. cit.
(7) Ziegl. Beitr. f. path. Anat., Bd. 55, 1913.
(8) Loc. cit.
(9) Americ. Journ. of the Med. Scienc., 1903.
(10) Berlin. klin. Woch., n. 8, 1899.
(11) Zeitsch. f. Biol., Bd. 19, 1883.
(12) Giorn. di Med. Milit., marzo 1910

RIASSUNTO.

Trattasi di un lavoratore della terra di 36 anni, che, a scopo di esenzione dal servizio militare, in due periodi diversi (ma molto vicini) di quasi quattro mesi ciascuno (1917-1918) si sottopone a costante, marcata e protratta ipoalimentazione, abuso di aceto e limoni, cui aggiunse: nel primo periodo quotidiana ingestione di polvere pirica, olio di ricino, infuso di sigari, e nel secondo periodo un sovraffaticamento materiale. Durante il secondo periodo presenta una frattura costale totalmente sproporzionata al trauma, cui seguì callo osseo esuberante e non calcificato. Alcun tempo dopo: senso di strappamento doloroso violento sproporzionato alla causa e senza segni clinici, a sede costo-lombare. Episodi dolorosi simili nell'ulteriore decorso Permanente stato di iponutrizione, oligoemia, turbe gastroenteriche croniche. Nell'ottobre-novembre 1920 ischialgia sinistra, dolore tipo nevralgico emitorace destro, cui seguono dolori toracici diffusi. Risulta in seguito il seguente quadro clinico:

1° Dolori a sede ossea costale che hanno preceduto la comparsa di un tumore sternale, spontanei e provocati alla pressione, con la quale segnatamente si provocano, particolarmente vivi in alcuni punti circoscritti delle coste, in cui si rileva un particolare rammollimento dell'osso, e talora un senso di assottigliamento, di consistenza pergamenacea, che provoca dei crepitii alla palpazione;

2° Formazione di una tumefazione sternale dolente, molle, crepitante che va in seguito estendendosi in superficie e provoca in quel punto una inflessione dello sterno;

3° Proteinuria di B. J. manifesta e costante;

4° Senso di mollezza e particolare cedevolezza di tutte le ossa della gabbia toracica;

5° Pleurite essudativa destra;

6° Anemia, denutrizione progressiva; disfagia e stato dispnoico terminali. Morte.

Alla diagnosi si accede per via diretta e per via indiretta. Si afferma un rapporto cronologico stretto fra inizio del male e aberrazioni dietetiche, in quanto che si ritiene la frattura costale, che in secondo periodo di digiuno si presenta, già l'esponente di un anormale stato delle ossa, il quale si rese più tardi clinicamente evidente, con la particolare mollezza e cedevolezza di tutte le ossa della gabbia toracica. Si illustrano e si valorizzano i particolari anamnestici e attraverso ad ampia documentazione si ritiene dimostrato:

1° L'azione protratta di svariati agenti (i diversi componenti la polvere pirica) ad azione altamente tossica sul sangue e sugli organi ematopoietici.

2° Una iponutrizione spinta e prolungata capace di determinare alterazioni del sistema scheletrico più o meno vicine all'osteomalacia. L'azione deleteria sul tessuto sanguigno e sul tessuto osseo viene accresciuta attraverso le indubbie lesioni gastrointestinali e molto probabilmente anche epatiche e renali e di tutto il ricambio, che l'ingestione prolungata e contemporanea di altre sostanze (aceto, limoni, cognac, pepe) hanno determinato nel nostro infermo. Da ciò si passa alle seguenti ipotesi: 1° che gli agenti emotossici attraverso ad uno stimolo abnorme, continuo e protratto sul midollo osseo, abbiano agito quali causa di malattia o in via diretta, non dimenti-

cando che il mieloma è da molti riconosciuto, per lo meno in primo tempo, come una forma iperplastica, o per via indiretta, causa predisponente quindi e non efficiente, forse determinando nel midollo quello stato di meiopragia importante nella etiologia di tutte le affezioni sistematiche del tessuto ematopoietico, attraverso al quale cause banali e della pratica quotidiana possono assurgere a causa determinante di malattia. 2° Che la protratta iponutrizione e le turbe viscerali gravi prodottesi al seguito di ingestione di varie sostanze già ricordate, se da un lato hanno valso ad esaltare l'azione del precedente gruppo di cause, dall'altro hanno direttamente agito sul sistema osseo e determinato in esso quello speciale rammollimento e cedevolezza diffusa delle coste, la quale, come resulta dall'esame dei rapporti fra alterazioni ossee e mieloma, rappresenta una alterazione ben diversa da quella circoscritta e determinata dal sottostante tumore mielomatoso, è forse dipendente dallo stesso gruppo di cause, quasi sempre ignote, che determinano la malattia, e per essere abbastanza diffusa nella casistica clinica, figura già nella sintomatologia della M. di K.

Dal punto di vista clinico si rileva: 1° La presenza di episodi dolorosi improvvisi, intensi, sproporzionati al trauma, per lo più senza reperto obiettivo e in un periodo clinicamente precoce. 2° La presenza di ischialgia sinistra, sempre clinicamente scompagnata da causa anatomica giustificativa, che precedè i sintomi classici del male e andò attenuandosi in seguito. 3° Proteinuria di B. J. fino alla morte, anche durante l'ultimo periodo di forzato digiuno. Cilindruria costante e marcata senza albuminuria o con tracce minime di albumina. 4° Pleurite essudativa destra. 5° Disfagia ad insorgenza acuta e stato dispnoico degli ultimi giorni.

Per ognuna di queste particolarità si fanno i raffronti bibliografici del caso e si avanzano le possibili ipotesi patogenetiche.

II.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Bologna
diretto dal prof. G. Martinotti

Necrosi epatica centro-lobulare con deposito di sali calcarei

(con 3 figure in una tavola fuori testo)

Dott. Giovanni Dagnini, assistente volontario.

L'infiltrazione di sali di calcio negli organi interni (a parte la calcificazione comunissima nella aterosclerosi dei focolai di degenerazione dell'intima ed in altri processi patologici — masse caseose di tubercoli e gomme, trombi, tumori) se rappresenta un fatto abbastanza frequente a trovarsi, o per gravi alterazioni del ricambio materiale, o per diverse cause tossiche, nel rene, è un reperto piuttosto raro in altri visceri; così le fibrocellule cardiache e sopratutto le cellule degli acini epatici vengono raramente infiltrate da sali calcarei.

In ogni caso la calcificazione costituisce un indice sicuro di un profondo disturbo del ricambio del tessuto o di una vera necrosi cellulare.

Io ho potuto, esaminando i visceri di una donna, osservare nel fegato, accanto ad una estesa e forte lesione degenerativa necrotica del centro degli acini, una infiltrazione microscopica di sali calcarei, infiltrazione che credo opportuno di descrivere non solo per la rarità stessa del caso, ma perchè, unita ed in relazione alla necrosi centrolobulare, si presta a qualche considerazione etiologica e patogenetica.

STORIA CLINICA.

Si trattava di una donna dell'età di 55 anni, affetta da cisti ovarica destra. L'esame obbiettivo non aveva fatto rilevare nulla di notevole nel cuore e nell'apparecchio digerente; nell'apparato respiratorio segni certi di catarro bronchiale. All'esame del sangue 3.500.000 emazie, 9800 leucociti per mm.³. Nelle urine furono notate traccie di albumina. La pressione arteriosa massima misurata al Pachon era di 180 mm.

Sottoposta all'atto operativo sotto morfino-cloro narcosi, venne asportato un grosso cistoma ovarico ed il corpo dell'utero per la presenza di fibromi interstiziali.

La malata, dopo 4 giorni in cui le condizioni generali si erano mantenute abbastanza buone, senza elevazione termica, ebbe un improvviso peggioramento. Comparve un insistente vomito; la paziente divenne depressa e soporosa. Il vomito continuò per altri tre giorni; aggravandosi sempre più lo stato dell'inferma, venne eseguita sotto narcosi eterea una seconda laparotomia a scopo esplorativo: i tessuti addominali erano lievemente edematosi; il peritoneo deterso e lucido. Dopo otto ore dal secondo intervento, in profondo coma la malata morì.

Necroscopia (eseguita dal prof. De-Vecchi, al quale rendo vive grazie per i consigli di cui mi è stato largo nello studio del caso). — Cadavere di costituzione scheletrica regolare. Stato di nutrizione piuttosto deficiente. Masse muscolari flaccide. *Edemi agli arti inferiori.* Ferita laparotomica recente riunita da punti di sutura, dalla quale sporge uno zaffo di garza imbevuto di sangue. Sutura a strati delle pareti addominali. Tolto lo zaffo si vede che nella cavità peritoneale esiste una piccola quantità di liquido e di sangue libero.

Il peritoneo parietale e viscerale si presenta lucido, liscio. La situazione dei visceri addominali non presenta nessuna modificazione. Il tenue e il crasso sono modicamente distesi da gas. Tolto il canale intestinale dalla cavità addominale si osserva come il peritoneo parietale del piccolo bacino è suturato trasversalmente in modo da ricoprire il collo dell'utero che è palpabile e perfettamente riconoscibile.

La sutura è già in via di cicatrizzazione. I punti sono mal riconoscibili. Scarso sangue si trova sotto il peritoneo, facilmente scollabile. *La milza* è di grandezza normale con scarso sangue.

Pancreas. — Macroscopicamente normale.

Nessuna alterazione dello *stomaco* nè delle varie porzioni dell'*intestino*.

Fegato alquanto deformato da busto. Piccola cisti sottocapsulare del lobo destro. L'organo è un po' ingrandito di volume, flaccido, la superficie di sezione ha colorito giallo, un po' variegato. Cistifellea, dotti biliari, coledoco, normali.

Reni voluminosi, con distinzione ben netta fra sostanza corticale e midollare. La sostanza corticale è giallastra, granulosa, tumefatta; la capsula, difficilmente svolgibile, trasporta con sè un po' di sostanza corticale. Fenomeni emorragici al di sotto della mucosa dei bacinetti.

Cuore voluminoso. Punta esclusivamente formata dal ventricolo sinistro notevolmente ipertrofico. Apparati valvolari integri. Aterosclerosi iniziale dell'aorta ascendente e del pizzo aortico della mitrale.

Polmone sinistro molto espanso, enfisematoso. Ilo normale. Al taglio il polmone è congesto, edematoso. Anche il polmone destro presenta gli stessi caratteri.

Mucosa dei grossi bronchi fortemente arrossata con catarro tenace. Organi del collo macroscopicamente normali.

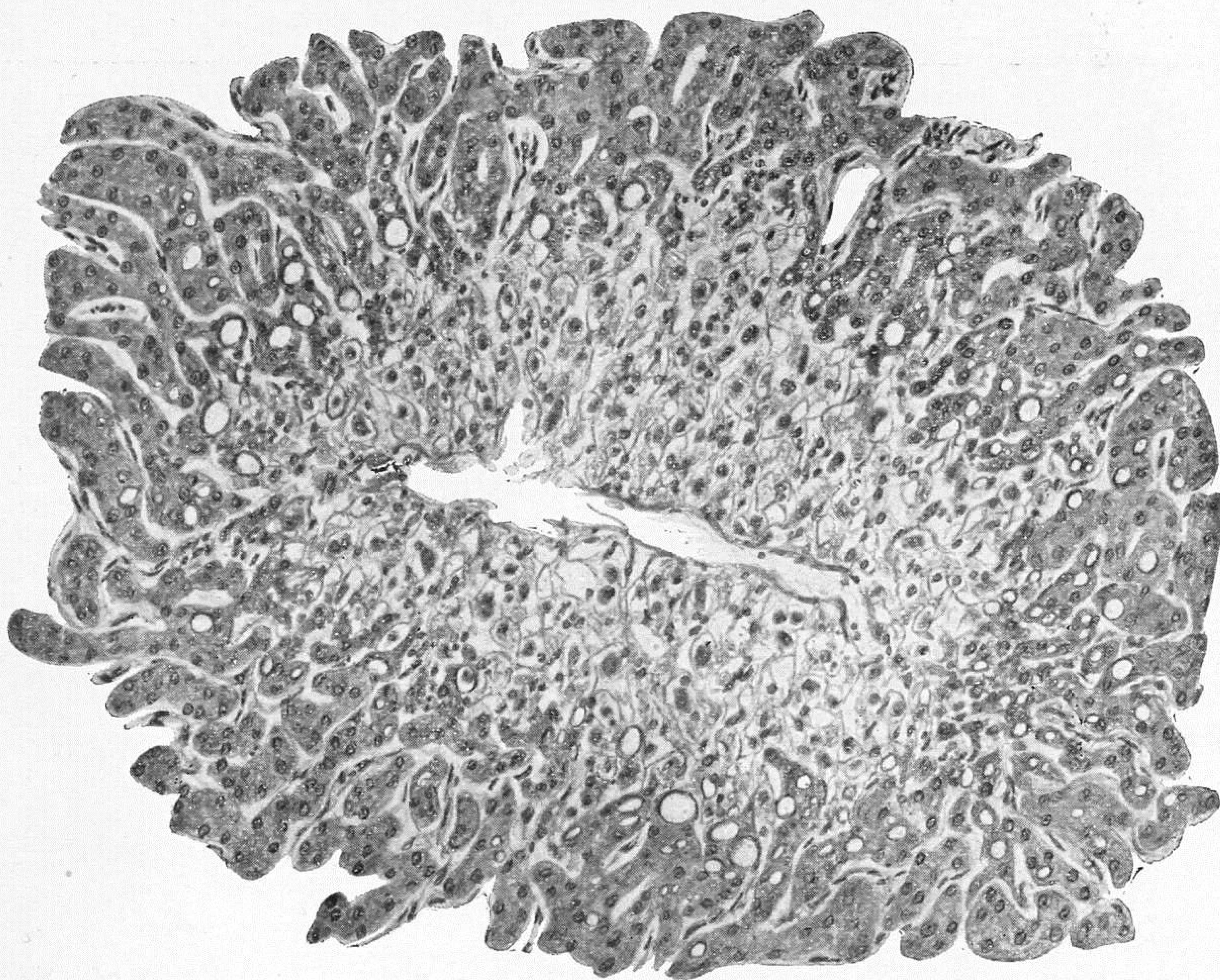


FIG. 1



FIG. 2

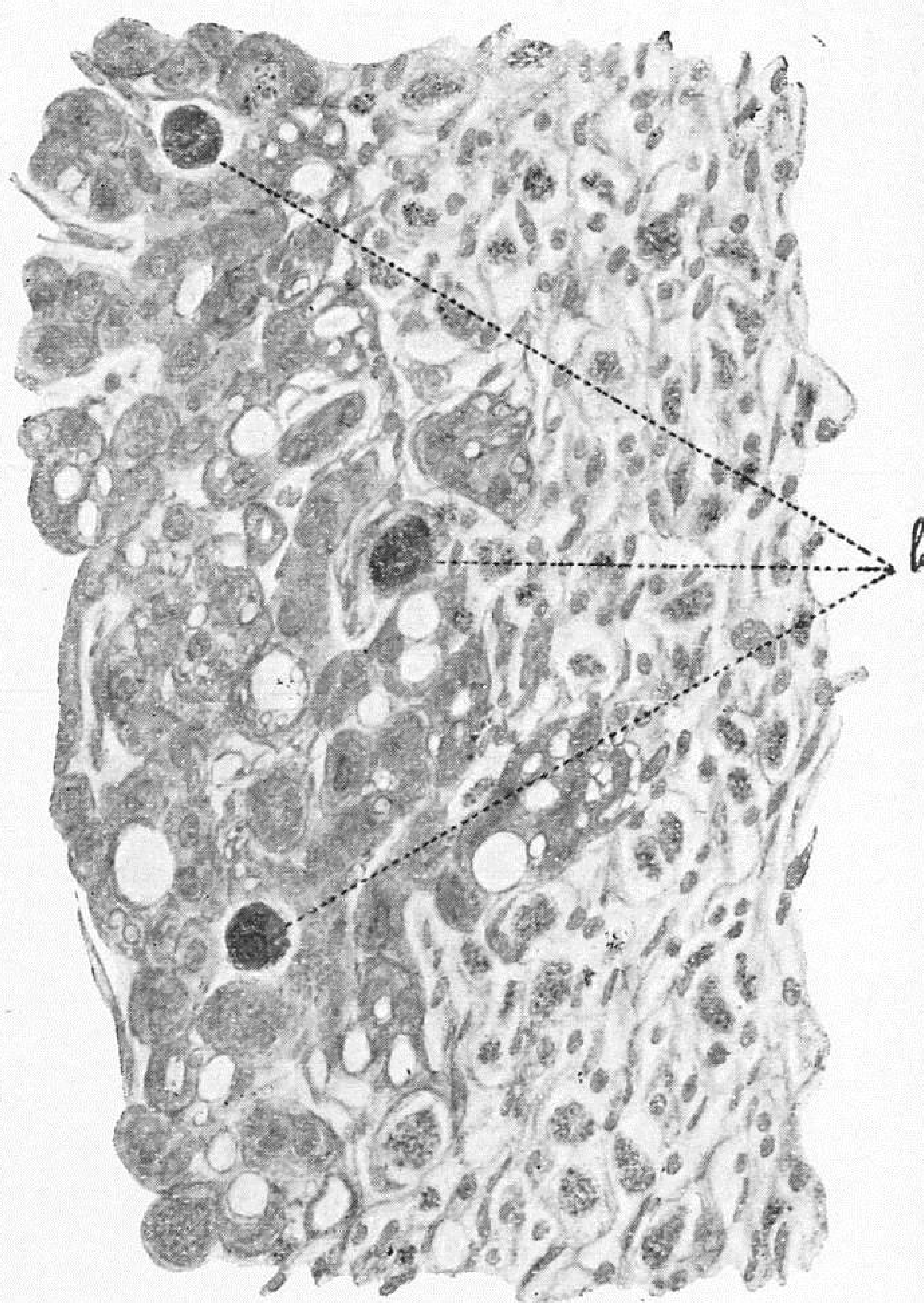


FIG. 3

A: gocciole di grasso

B: granuli calcarei

Dura meninge piuttosto tesa. Meningi molli lievemente iniettate. Arterie della base encefalica integre. La pia meninge si svolge bene dalla sostanza delle circonvoluzioni ed è di color grigio. Numerosi punti vascolari nella sostanza bianca e grigia degli emisferi. Nessun punto emorragico o di rammollimento della sostanza encefalica.

Diagnosi anatomica. — Postumi di isterectomia addominale in dodicesima giornata. Grosso rene con fatti di proliferazione connettivale cronica. Pielite bilaterale emorragica. Fegato da stasi con fatti degenerativi. Ipertrofia del ventricolo sinistro. Aterosclerosi aortica e del pizzo aortico della mitrale. Enfisema acuto alveolare dei polmoni. Edema polmonare acuto. Bronchite subacuta dei grossi bronchi. Iperemia meningo-encefalica.

Nè dalla sintomatologia clinica dell'inferma, nè dalla successione dei fatti morbosi risultava ben chiara la causa della morte. Si doveva escludere un fatto di peritonite acuta, non solo perchè la laparotomia esplorativa aveva trovato il peritoneo in ottime condizione, ma perchè questo dato ebbe piena conferma dalla necroscopia.

Il coma prolungato in cui l'inferma passò gli ultimi giorni di vita poteva far nascere il sospetto trattarsi di una grave forma di uremia; e questa ipotesi veniva suffragata da una lieve albuminuria e da un certo grado di ipertensione arteriosa, riscontrata antecedentemente al primo atto operativo.

Ma per quanto l'esame macroscopico dei visceri avesse svelato profonde alterazioni di alcuni fra i più importanti parenchimi (fegato e reni), una diagnosi abbastanza sicura non si sarebbe potuta formulare senza le ricerche istologiche.

Fegato. — All'esame istologico il lobulo epatico si mostra diviso in due zone ben distinte: 1) la zona centro-lobulare, profondamente alterata, ove le cellule sono dissociate, necrotizzate; 2) la zona portale, ove le cellule presentano ordinamento, struttura e colorazione quasi normali.

Zona centro-lobulare. — Attorno alla vena centrale, alquanto dilatata, si osserva una vasta zona (il cui diametro occupa quasi due terzi di quello dell'intero lobulo) nella quale in una fine rete fibrillare, colorabile debolmente col metodo di Van Gieson, convergente verso la vena centrale — ricordando così l'ordinamento in travate delle cellule, e che forma quasi l'impalcatura del lobulo — stanno i detriti delle cellule epatiche, colorate in rosa pallido dall'eosina, i nuclei delle quali sono in parte frammentati, in parte picnotici (fig. 1).

Numerosi vacuoli occupano questa zona, nella quale, oltre ad una certa quantità di emazie (più abbondante nelle sezioni sottocapsulari), si osservano numerosi granuli di pigmento giallo brunastro, che in alcuni punti forma dei veri accumuli. Questo pigmento non dà le reazioni del ferro, nè dei pigmenti biliari, ma si colora in rosso con il Sudan III.

Zona portale. — Esiste una leggera neoformazione di connettivo giovine negli spazii portali.

Le cellule della periferia del lobulo sono piuttosto voluminose, con protoplasma granuloso e ben colorabile, alcune di esse sono rigonfiate, altre del tutto vacuolizzate; il loro ordinamento in travate è abbastanza ben mantenuto. I nuclei ricchi di cromatina, di varia grandezza e forma, sono normalmente colorabili. Non si scorgono accenni di rigenerazione del tessuto epatico.

Fra queste due zone il passaggio non è brusco, ben delimitato, ma vi è un'area intermedia in cui le cellule sono torbide, rigonfiate, modificate nella loro forma, e fortemente ricche di globuli colorantisi in rosso splendente col Sudan III (fig. 2).

In quest'area intermedia e in minor grado verso il centro del lobulo, si poterono osservare in moltissimi lobuli dei piccoli granuli di una sostanza che coll'ematossilina si colorava in bleu cupo e che destarono il sospetto di una deposizione di sostanza calcarea.

Vennero eseguite allora le opportune reazioni usando sostanze che hanno la proprietà di colorare elettivamente i sali di Ca; tra queste sostanze furono scelti il nitrato d'argento e l'alizarina.

Il nitrato d'argento proposto da Von Kossa ha la proprietà di formare in presenza di fosfato di calcio, fosfato d'argento giallo, che poi per l'azione

della sostanza organica del tessuto ed alla luce annerisce rapidamente per riduzione. Si comprende come questa reazione serva strettamente per la dimostrazione del fosfato di calcio. Nel caso che descrivo non ottenni mai lo svolgersi della reazione di Von Kossa.

Provai allora l'alizarina, sostanza colorante che veniva usata per colorare le ossa degli animali che la ingerivano, e precisamente il bleu di alizarina S. solubile in acqua.

Il bleu di alizarina ha la proprietà con i sali di calcio di formare delle lacche azzurre; i depositi calcarei vengono così colorati in azzurro intenso.

Ma l'alizarina (Roel) non solo con i sali di calcio forma queste lacche azzurre; numerosi altri sali minerali, e sopratutto i sali di ferro, dànno luogo alla medesima colorazione, che non è dunque per nulla specifica per i sali di calcio.

Il Roel consiglia quindi di trattare le sezioni con una soluzione diluita di acido ossalico, che con tutti i metalli forma sali solubili in acqua, all'infuori che con il calcio, col quale forma un ossalato di calcio insolubile.

Così io, dopo aver lasciato le sezioni per circa mezz'ora in acido ossalico all'1 %, le ponevo in una soluzione acquosa al 3 % di bleu di alizarina, dalla quale le toglievo dopo 5 o 6 ore. Ottenni con questo metodo, che può dirsi specifico per tutti i sali di calcio, la formazione di lacche azzurre spiccanti per il loro colore sul resto del parenchima quasi scolorato, o in certi preparati colorato debolmente in rosa con una diluita soluzione di eosina (fig. 3). Questi granuli calcarei, di varia forma, in gran parte rotondeggianti, alcuni isolati, altri uniti due a due, quasi moriformi, sono situati a volte in spazi sanguigni o linfatici, a volte entro cellule epatiche di cui rimane come contorno un sottile alone protoplasmatico, a volte nelle cellule stellate di Kupfer.

Quanto alla natura di questi sali, ho già accennato perchè ritengo trattarsi di carbonato di calcio e non di fosfato, e ciò per la mancanza della reazione di Von Kossa; ora aggiungo che i piccoli granuli non possono essere sali di calcio di acidi grassi (saponi), in quanto è nozione comune che essi, come i sali di sodio, si sciolgono nella fissazione usuale in formalina al 10 %.

Reni. — I reni presentano notevoli alterazioni; esse riguardano principalmente i glomeruli: la cavità capsulare di essi è molto dilatata, ripiena di sangue; il glomerulo è raggrinzato, compresso, qualche ansa vascolare è ialinizzata. Gli epitelii dei tubuli contorti presentano le cellule rigonfiate, torbide, con nuclei scarsamente colorabili. Alcuni tubuli sono occlusi da cilindri ialini. Vi è un certo aumento del connettivo interstiziale; le pareti dei vasi sanguigni sono fortemente ispessite.

Nella sostanza midollare, nell'interno di alcuni canalicoli si notano blocchetti rotondeggianti, uniti due a due, a volta in piccoli gruppi. Con le medesime reazioni usate per il fegato, si potè dimostrare trattarsi di infiltrazione di sali di calcio.

Pancreas. — All'esame del pancreas si nota un aumento del tessuto connettivo perilobulare e perivasale; il tessuto funzionante non presenta alterazioni.

Nulla di notevole all'esame istologico degli altri organi.

Come chiaramente risulta dall'esame istologico del fegato, tre sono i fatti che maggiormente spiccano sugli altri, e cioè: la necrosi degli elementi epatici, la topografia di questa grave distruzione cellulare occupante la zona situata attorno alla vena centrale del lobulo in contrasto con la relativa integrità della zona portale, ed infine i piccoli focolai di infiltrazione calcarea.

Sono appunto questi i tre principali argomenti che hanno formato l'oggetto del mio studio e che io intendo maggiormente di illustrare.

Il reperto di aree di necrosi nel fegato è abbastanza frequente; a parte le necrosi anemiche per occlusione di tronchi di vasi nutritizii, vi sono molti fattori capaci di determinare focolai necrotici nel tessuto epatico. In genere essi sono prodotti da tossici elaborati in condizioni particolari in parti diverse

dei nostro organismo (per lo più in gravi malattie del tubo intestinale), o da veleni introdotti dall'esterno, o, a volte, per quanto con minore frequenza, da materiali settici nel decorso di malattie infettive acute: sono infatti state trovate piccole zone necrotiche nel centro dei lobuli epatici in alcuni casi di ileotifo.

Il Dieulafoy descrisse forme di appendiciti accompagnantisi a sintomi generali gravi e terminanti con la morte: l'esame istopatologico rivelava nel fegato necrosi della zona centrale dell'acino, mentre le cellule della zona portale erano in degenerazione granulo-grassa; nel rene gli epitelii dei tubuli presentavano degenerazione grassa.

Il Dieulafoy, e dopo di lui Aubertin, Beauvy e Chirié, trattando casi analoghi, misero in rapporto queste gravi degenerazioni dei parenchimi con una sostanza particolarmente necrosante formatasi nel focolaio appendicolare. Oltre a ciò il Claude (1) determinò sugli animali con iniezione di tossine di streptococchi e stafilococchi alterazioni analoghe a carico del fegato.

Estesi focolai necrotici, con distribuzione irregolare, senza ordine ma con maggiore frequenza nella zona portale, ed a volte necrosi diffuse a quasi tutto il parenchima epatico, si trovano nell'eclampsia; i focolai necrotici sono infarciti di fibrina, vi si osservano copiose emorragie periportali, degenerazioni e necrosi degli endotelii dei capillari. Schmorl, in accordo con sue osservazioni di cellule placentari nel circolo sanguigno, suppose che si trovasse forse nella placenta, per prodotti di distruzione delle cellule di quest'organo o per anormali prodotti del ricambio formati nelle malattie placentari, il punto di origine delle sostanze tossiche e coagulanti che producono le alterazioni epatiche.

Ad altro meccanismo patogenetico si debbono ascrivere le necrosi epatiche secondarie ad alterazioni gravi del pancreas. Sono noti i rapporti che intercedono tra pancreas e fegato: Hildebrandt osservò, in un caso di necrosi grassa del pancreas, una necrosi centrale del lobulo epatico e una degenerazione grassa delle cellule della periferia del lobulo.

Lo stesso Hildebrandt, Cutler e sopratutto Fischler, in una serie di importantissimi lavori, poterono stabilire che, nei cani cui era stata praticata fistola di Eck, ledendo profondamente il tessuto pancreatico, si ottenevano nel fegato focolai di necrosi centrale dell'acino. Il Fischler suppose ciò avvenisse per l'azione dei fermenti pancreatici liberati nelle estese distruzioni del pancreas, e sopratutto della steapsina, per questo fatto, che nei focolai di necrosi epatica più volte potè osservare la presenza di sali di calcio di acidi grassi dovuti alla scissione dei grassi neutri prodotta dal fermento in questione.

Ma oltre che per azione del pancreas, anche in seguito a lesioni del rene si conoscono casi di necrosi nel fegato. Già da tempo Hanot aveva segnalato la frequenza di alterazioni epatiche nella nefrite cronica, stabilendo così stretti rapporti tra il rene ed il fegato. Furono così intraprese ricerche sperimentali con lo scopo di precisare con esattezza questi rapporti. L'Ebstein osservò con la legatura degli ureteri focolai di necrosi nel fegato; e ciò pure ottenne il Chirié allacciando nei cani le vene renali.

(1) Citato da Beauvy et Chirié.

In seguito Léon Bernard e Loederich, ledendo in diverso modo i reni di animali, produssero degenerazioni nel fegato di intensità varia, dalla degenerazione torbida delle cellule fino alla necrosi, secondo il grado delle lesioni prodotte nei reni. Nei casi in cui l'offesa portata ai reni era violentissima (causticazione, legatura completa degli ureteri, delle arterie e vene renali) venne notata dagli autori la scomparsa del glicogeno dalle cellule epatiche. Secondo gli autori sopradetti, verrebbe così a mancare l'azione protettiva del glicogeno sulle cellule epatiche, favorendo la fissazione di tossici non eliminati in conseguenza dell'alterata funzione renale. Ma a parte le esperienze sugli animali, il Kretz riferisce casi di necrosi centrale del lobulo nella nefrite grave, ed il Beauvy riscontrò pure una necrosi centro-lobulare in un caso di uremia acuta.

Di più, Liebscher, Mihal (1) e Rollett descrivono tre casi di necrosi epatica con calcificazione (come sarà detto più oltre) in seguito a nefrite cronica, per ritenzione di tossici in circolo. Ma l'agente tossico che determina il maggior numero delle necrosi del fegato è senza dubbio il cloroformio.

Già la clinica aveva osservato molti casi di insufficienza epatica seguiti da morte nello spazio di pochi giorni, con vomito e coma, in malati cloroformizzati per interventi chirurgici relativamente benigni di per sè stessi, ma di lunga durata e richiedenti una notevole quantità di cloroformio. Il reperto anatomico denotava sopratutto gravissime lesioni a carico del fegato: una costante necrosi del centro degli acini ed una degenerazione grassa della zona portale. Vaste ricerche furono compiute anche nel campo sperimentale: Aubertin e Menetrier, impiegando grandi quantità di cloroformio per iniezione o per inalazione, riprodussero nei cani lesioni necrotiche nel fegato con la disposizione sopra descritta; Aubertin in cani affetti da nefrite cronica, e Fischler praticando nei cani la fistola di Eck ottennero con piccola quantità di cloroformio (Fischler a volte anche con l'etere) i focolai di necrosi centro-lobulare.

Nel mio caso si poteva escludere l'influenza del pancreas, giacchè pur presentando quest'organo un certo grado di sclerosi, le alterazioni pancreatiche profondamente distruttive che possono determinare col meccanismo invocato da Fischler le necrosi del fegato, sono ben diverse.

Quanto alla nefrite esistevano, è vero, alterazioni glomerulari e dei tubuli uriniferi; oltre a ciò, una notevole ipertrofia del ventricolo sinistro ed alcuni fatti clinici importanti (aumentata tensione arteriosa, lieve albuminuria); ma questi fatti non erano in tal grado da poter subordinare le gravi lesioni del fegato esclusivamente ad essi. Mi sembra invece, pure tenendo presente l'importanza del fattore renale nella diminuzione della resistenza del tessuto epatico, come sopra ho accennato, si debba tenere in grande considerazione che l'azione del cloroformio, veleno elettivo per le cellule del fegato, fu di lunga durata. E si deve pure considerare che all'esame istologico si trovarono molto dilatate le vene sopraepatiche e centro-lobulari, ciò che per ragioni meccaniche di compressione sulle cellule epatiche o per maggior permanenza del tossico a contatto colle cellule stesse, potrebbe anche aver accresciuto l'influenza dannosa del veleno.

(1) Citato da Rollett.

Quanto alle cause della localizzazione della necrosi nel centro dei lobuli si è già detto che è stata osservata in diverse condizioni morbose e sperimentali, e sopratutto nell'avvelenamento dal cloroformio; cosicchè il mio caso viene a confermare, sotto questo rispetto, gli altri già noti.

Ma quale può essere la ragione intima per la quale una così vasta zona appartenente al centro del lobulo è massivamente distrutta, mentre alla periferia le cellule formano un anello di tessuto epatico quasi del tutto integro? Si tratta di un processo degenerativo in evoluzione dal centro alla periferia, che avrebbe avuto esito in necrosi totale qualora la morte non l'avesse interrotto in una fase intermedia, o questo fatto è l'espressione di due diverse reazioni regionali ben distinte, o infine esso ha rapporto colla distribuzione vascolare nel lobulo epatico?

La questione è stata già da altri posta e dibattuta: Beauvy, Chirié ed Aubertin ritengono trattarsi di due zone reagenti diversamente alle varie influenze tossiche, in quanto nei casi da loro osservati la demarcazione tra zona centrale e zona portale era ben netta.

A questa ipotesi nel mio caso si potrebbe obiettare che tra le due zone il passaggio non era brusco, ma che esisteva un tratto intermedio degenerato fortemente in grasso.

Argomento più valido per dimostrare la diversa sensibilità delle due zone del parenchima epatico a me sembra quello delle cause molteplici che possono dar luogo a tale caratteristica distribuzione (appendiciti tossiche, necrosi del pancreas, nefriti gravi, avvelenamenti da cloroformio). Verrebbe così affermato il concetto di Geraudel, che parla della zona centrale del lobulo come di una vera «zona fragile», ossia a maggiore affinità di fronte a diversi veleni e a scarsa resistenza per certe cause meccaniche (stasi). Non si esclude con ciò che in certi casi questi fatti regressivi possano evolvere fino alla necrosi totale; nè che il fattore circolatorio talora intervenga nella produzione del fenomeno, sia in rapporto alla stasi, sia in rapporto alla distribuzione dei vasi sanguigni nel lobulo epatico, il quale, secondo Rindfleisch, sarebbe diviso in tre zone concentriche: la zona centrale sotto il dominio delle vene sopraepatiche, la zona intermedia irrorata dall'arteria epatica e la zona periferica territorio di distribuzione della vena porta.

Ma poichè il processo si inizia generalmente dal centro dell'acino, bisogna ammettere una maggiore sensibilità di queste cellule, che può essere aumentata da cause occasionali, come, ad es., un certo grado di stasi, la quale anche nel mio caso era anatomicamente dimostrata.

Ed a conferma di questa maggiore sensibilità posso citare brevemente un caso venuto alla sezione in questo Istituto. Si trattava di individuo operato per tumore cerebrale sotto lunga narcosi eterea e venuto a morte pochi giorni dopo l'intervento.

L'esame istologico dei visceri, assieme ad una miocardite degenerativa iniziale mise in evidenza una grave forma di nefrite canalicolare acuta. Oltre a ciò, l'esame di sezioni di fegato dimostrò che le cellule del centro dei lobuli erano di forma irregolare, frammentate, spezzettate: alcune torbide, alcune con vacuoli grassi; il protoplasma di esse si colorava meno intensamente; i nuclei di queste cellule erano picnotici. Con probabilità le alterazioni di que-

sto fegato rappresentano lo stadio inizialissimo di processi regressivi che andavano svolgendosi.

Come sopra ho detto, il Fischler in cani operati di fistola di Eck ottenne con l'etere necrosi analoghe a quelle ottenute sperimentalmente col cloroformio: si può pensare che anche in questo caso, in unione con le profonde alterazioni dei reni, l'etere abbia agito sul parenchima epatico.

E veniamo ora a considerare il deposito di sali calcarei.

I processi di calcificazione nel fegato sono stati osservati molto raramente.

Un caso è stato descritto dal Babes (1886), che in un individuo con osteite del femore e artrite tubercolare dell'anca trovò una deposizione di sali di calcio nel fegato, prevalente nelle cellule epatiche situate attorno alla vena centrale.

Hedinger (1909) in un uomo di 36 anni affetto da osteomalacia grave riscontrò una estesa calcificazione nel miocardio, polmoni, reni e fegato. In quest'ultimo organo i depositi calcarei si trovavano diffusamente e variamente disposti: nelle cellule epatiche necrotizzate, nelle pareti dei vasi, negli interstizi tra le cellule e le pareti dei capillari sanguigni.

Ceelen (1910) in una eclamptica vide nella zona periferica del lobulo, necrotica ed emorragica, una calcificazione delle cellule epatiche.

Mihal (1900) e Liebscher (1902) descrissero due casi di infiltrazione di sali di calcio nel fegato, e precisamente nella zona centrale dell'acino necrotica. Anche altri organi interni, e sopratutto il rene, erano infiltrati di sali di calcio. Esisteva in entrambi i casi nefrite cronica e tubercolosi polmonare.

Infine è di grande importanza il caso di Rollett (1909): si trattava di una bambina di 12 anni venuta a morte per nefrite con manifestazioni uremiche. Il reperto istopatologico, accanto ad una grave forma di nefrite prevalentemente canalicolare, mise in evidenza una profonda alterazione nel fegato; le cellule del centro dei lobuli erano in completa necrosi tra lo scheletro connettivale ben conservato ed infiltrate di minutissimi granuli di sostanza calcarea. La periferia degli acini era abbastanza ben conservata e vi era accenno a parziale rigenerazione.

Ho di proposito citato questi pochi casi di infiltrazione calcarea nel fegato senza tener conto alcuno dell'ordine cronologico in cui furono descritti dai varii autori, ma dividendoli secondo la loro probabile patogenesi.

Risulta così chiaro come i casi di Babes e di Hedinger siano conseguenza diretta di una grave alterazione e di una estesa distruzione (specie quello di Hedinger) del tessuto osseo e di un possibile aumento di sali di calcio disciolti nel sangue. Si tratterebbe di una vera metastasi calcarea nel senso inteso da Virchow, e la necrosi delle cellule epatiche non sarebbe, secondo Hedinger, che un fenomeno secondario dovuto alla compressione esercitata su di esse dai focolai calcarei.

Di più difficile interpretazione appare il caso di Ceelen nella donna affetta da eclampsia.

È noto che molti veleni possono produrre calcificazione negli organi interni; da numerose esperienze, tra le quali importantissime quelle di Putti, Bolognesi e Tartarini-Gallerani, si sa che il sublimato e la formalina agiscono

sugli epitelii dei canalicoli renali necrotizzandoli ed infiltrandoli di sali calcarei. Secondo Ceelen bisogna ammettere che altri tossici prodotti da alterazioni dei ricambio materiale possano determinare la necrosi degli elementi cellulari, ed in secondo tempo, con diverso meccanismo, la deposizione dei sali di calcio.

E ciò confermano i due casi di Mihal e di Liebscher con nefrite cronica e tubercolosi polmonare, e quello di Rollett con nefrite cronica. Nei tre casi la presenza della nefrite è così chiara che li ricollega strettamente l'uno all'altro; come sopra ho detto, la nefrite grave può a volte produrre alterazioni necrotiche delle cellule epatiche, e con ciò favorire il deposito dei sali di calcio in causa dell'affinità di questi sali pei tessuti degenerati.

Secondo Rollett, è probabile che la deposizione di calcio nei tessuti sia in diretto rapporto con la quantità di calcio circolante nel sangue. A questo proposito il Rollett richiama una osservazione di Demstedt e Rumpf, che trovarono valori molti alti di calcio nel sangue di nefritici (1), per quanto un rapporto causale tra la nefrite e l'aumento di calcio circolante non sia ancor bene dimostrato.

Non si può dire se nel mio caso questo fattore sia intervenuto, ma certo la nefrite, quale anatomicamente si è dimostrata, non pare tale da far supporre gravi disordini nel ricambio del calcio. Il cloroformio, se pur in unione ad altri fattori, come si è detto sopra, deve aver esercitato la massima influenza nella produzione della necrosi: secondariamente sulle aree necrotiche si sono depositati fini granuli di sostanza calcarea.

Come le piccole deposizioni non occupino di preferenza la zona maggiormente alterata, ma risiedano in gran copia nell'interno delle cellule e negli spazii sanguigni dell'area di passaggio tra il centro e la periferia del lobulo, zona prevalentemente degenerata in grasso, è difficile dire. Certo che l'infiltrazione dei sali di calcio nel mio caso non era abbondante come nei casi descritti da Mihal, Liebscher e Rollett; lobuli interi erano completamente esenti dall'infiltrazione calcarea; ritengo perciò debba trattarsi di uno stadio di calcificazione del tutto iniziale di un grave processo interrotto dalla rapida morte dell'inferma.

Sicuramente l'azione del cloroformio non è stata la sola a produrre le alterazioni descritte; altri prodotti tossici del ricambio non completamente eliminati da due reni non normalmente funzionanti hanno assieme agito nell'alterare il tessuto epatico, per quanto si sappia che solamente con l'azione del cloroformio Hildebrandt, Wilhelm, Howland e Richards abbiano ottenuto, assieme alla necrosi centrale del lobulo epatico, deposizioni di sali di calcio.

CONCLUSIONI.

In una donna di anni 55 operata di cistoma ovarico sotto lunga narcosi cloroformica e venuta a morte nello spazio di otto giorni, con insistente vomito ed in coma, all'esame istologico dei visceri si trovò una necrosi centrale dei lobuli epatici con deposito di fini granuli di sali di calcio e un certo grado di nefrite parenchimatosa.

(1) Citato da Albu und Neuberg, pag 113.

Riguardo all'origine della necrosi del fegato è da ritenersi che essa, pur favorita dalla lesione renale, sia principalmente dovuta all'azione di un veleno elettivo, sulle cellule epatiche: il cloroformio.

Riguardo alla sede della lesione cellulare nella zona centrale del lobulo, è assai probabile che questa zona sia dotata di una maggior sensibilità di fronte a questo e ad altri veleni, per quanto un certo grado di stasi nelle vene sopraepatiche possa avere contribuito a determinare la speciale localizzazione della necrosi nel centro del lobulo.

La deposizione dei sali di calcio nel fegato, alterazione rare volte osservata in casi analoghi, è da considerarsi fenomeno secondario alla morte del tessuto epatico.

BIBLIOGRAFIA.

ALBU und NEUBERG. *Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels.* — Berlin, 1906

AUBERTIN. *Contribution à l'étude des lésions du foie d'origine chloroformique.* Arch. de méd. expér. et d'anat. path., n. 4, 1909.

BABES. *Ueber einige pathologische-histologische Methoden und die durch dieselben erzielten Resultate.* Virch. Arch., Bd. 105.

BEAUVY et CHIRIÉ. *Appendicites toxiques. Lésions de nécrose du foie et du rein.* Arch. de méd. expér. et d'anat. path., 1905.

BERNARD L. et LOEDERICH. *Le foie dans les affections du rein.* Presse méd., 7 mars 1908.

BOLOGNESI. *Sur la formation des infarctus calcaires dans le rein.* Journ. d'Urol. méd. et chirur., T. VI, n. 6.

CEELEN. *Über eklamptische Leberveränderungen.* Virch. Arch., Bd. 201, 1910.

CLAUDE. Thèse de Paris, 1897.

DIEULAFOY. Clinique de l'Hôtel-Dieu, vol. II, pag. 360.

EBSTEIN. *La goutte,* trad. CHAMBARD. Paris, 1877, rif. in Presse méd., 7 mars 1908.

FISCHLER. *Über das wesen der zentralen läppchennekrose in der Leber und über die Rolle des Chloroforms bei dem sogenannten Narkosenspättod.* Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 26, 1913.

FISCHLER. *Ueber das Auftreten akuter schwerster Leberdegenerationen an Tieren mit Eck'scher Fistel bei komplizierender Pankreasfettgewebsnekrose nebst Bemerkungen ueber die Beziehungen zwischen Leber und Pankreas.* Deutch. Arch. f. Klin. Med., Bd. 100, 1910.

FISCHLER und CUTLER. *Die Rolle des Pankreas bei der zentralen Läppchennekrose der Leber.* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 75, 1913.

GERAUDEL. *Parenchyme hépatique et bourgeon biliaire.* — Paris, Masson, 1909.

HANOT. *Gros foie dans le mal de Bright.* Arch. gén. de méd., 1888, rif. in Presse méd., 7 mars 1908.

HEDINGER. *Über Verkalkung der Leber.* Correspondenz. Blatt. für Schweizer Aerzte, 1909.

HILDEBRANDT. *Zur Frage der zentralen Läppchennekrosen der Leber und deren etwaige Beziehungen zur Pankreasfettgewebsnekrose.* Mitteilg. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg., Bd. 24, 1912.

HOWLAND and RICHARDS. *An experimental study of the metabolims and pathology of delayed chloroform poisoning.* Prooc. o. t. New York Pathol. Soc., V, 8 Dec. 1908-Jan. 1909, rif. in Centr. f. Allgem. Pathol., Bd. 21 S. 6.

LIEBSCHER. *Über einen Fall multipler disseminierter Kalzifikation zumal in Miokard, in der Leber und in der Milz.* Prager med. Wochen., 1902, Heft 16.

MIHAL. Rif. in Zentralbl. f. innere Medizin, Jahrg. 1901, Ur. 3.

PUTTI. *Azione della formalina sul rene.* Clinica medica, 1904.

ROELH. *Über Kalkablagerung und Ausscheidung in der Niere.* Zieglers Beiträge, Supplemento 7, 1905.

ROLLETT. *Multiple Verkalkung der Leber bei chronischer Nephritis.* Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, Bd 3, 1909.

SCHULTZE. *Verkalkung.* Lubarsch und Ostertag. Ergebnisse d. Allgem. Pathol. u. Pathol Anat. Vierr. Jahr., 1910.

TARTARINI-GALLERANI. *Azione del sublimato sul rene.* Lo Sperimentale, 1904, fasc. 3.

III.

Di un caso di avvelenamento da nitrobenzolo

Ittero emolitico ad esso consecutivo in rapporto agli altri itteri emolitici.

Dott. LUDOVICO PATERNI, degli Ospedali riuniti di Roma.

OSSERVAZIONE. — L. M. di anni 17, virgo. Madre morta di cancro dell'utero, padre vivente e sano, due fratelli morti per tubercolosi polmonare, una sorella vivente di buona salute. Durante l'infanzia i comuni esantemi. Dall'adolescenza andò soggetta a catarro bronchiale con andamento cronico, di recente ebbe emissione di sputi sanguigni. Menstruata a 14 anni, flussi abbondanti di regola anticipati.

Venne condotta circa le 13,15 del 2 aprile in Ospedale. Presentava: perdita assoluta della coscienza senza reazione anche dietro i più energici stimoli, colorito cianotico intensissimo della cute di tutto il corpo, ancora più marcato sulla mucosa labiale orale e faringea, spasmi tonici in flessione a carico degli arti superiori con qualche movimento di difesa, frequenti atteggiamenti delle mani e delle dita ricordante il tipo di atetosi.

Gli arti inferiori erano in preda a spasmi tonico-clonici senza ritmo regolare, il mascellare inferiore fissato contro il mascellare superiore con un trisma che solo con notevole difficoltà potè essere vinto per l'introduzione della sonda gastrica. Nulla a carico del facciale, pupille miotiche non reagenti nè alla luce nè all'accomodazione, riflesso corneale presente, patellari esagerati, vivaci gli addominali, gli altri riflessi non poterono essere convenientemente saggiati a causa della irritabilità motoria. Non strabismo nè nistagmo.

Il respiro era frequente con qualche irregolarità riguardante più che il ritmo, la profondità degli atti respiratorî. Polso in principio piccolo, frequente, irregolare, variabilissimo, successivamente dopo circa venti minuti da iniezioni di canfora e caffeina, migliorò con una notevole diminuzione di frequenza, quasi scomparsa della irregolarità e aumento della pressione.

Dall'alito della paziente emanava un odore intenso di mandorle amare che impregnava l'atmosfera della sala di pronto soccorso.

Non fu possibile in primo tempo avere notizia alcuna circa la natura della sostanza venefica, però l'odore caratteristico permise di circoscrivere le probabilità diagnostiche all'acido cianidrico coi suoi derivati e al nitrobenzolo. D'altronde la durata del decorso (i fenomeni tossici erano già in atto da un'ora quando la paziente giunse in Ospedale) parlava contro i derivati cianici e la sproporzione fra l'intensità estrema della cianosi con le turbe respiratorie, la persistenza di essa quasi inalterata dopo il notevole miglioramento del polso, faceva pensare ad alterazioni intrinseche del sangue e dirigeva chiaramente il pensiero diagnostico verso il nitrobenzolo.

Tale diagnosi venne confermata dalla paziente quando essendo tornata in piena coscienza, dichiarò alle autorità di polizia e a noi medici del reparto di avere ingerito verso le 12 di quello stesso giorno a scopo suicida dell'essenza di Mirbano, in quantità di circa 2 o 3 cucchiaini. Tale sostanza era tenuta dai famigliari in boccetta sotto etichetta di veleno allo scopo di profumare il sapone che si fabbricava in casa per uso domestico.

I primi fenomeni tossici che non furono potuti constatare in Ospedale secondo le notizie anamnestiche si riassumono così: la paziente avendo ingerito il veleno quasi a digiuno, dopo circa un quarto d'ora incominciò ad avvertire indebolimento della vista con vertigini, conati di vomito, ronzii alle orecchie; in pochi minuti si giunse alla completa scomparsa del senso della vista, la paziente sentiva e riconosceva la voce di chi l'attorniava senza più avere percezione neppure della luce. Seguirono vomiti ripetuti, aumento della vertigine, senso di bruciore all'epigastrio, dolorabilità lombare. La cianosi insorse pure rapidamente, quindi sopravvenne ottundimento dell'udito, scosse muscolari, to-

niche e tonico-cloniche, diminuzione fino a perdita assoluta della coscienza. Dopo poco più di un'ora dall'ingestione del veleno la paziente veniva condotta all'Ospedale.

La terapia consistè in lavaggi dello stomaco con soluzione alcalina (liquido di lavaggio con un forte odore di mandorle amare), iniezioni ripetute di canfora e caffeina, inalazioni di ossigeno e riscaldamento con coperte calde.

Dopo circa tre quarti d'ora di questo trattamento le convulsioni erano assai diminuite, il polso e il respiro notevolmente migliorati, la cianosi invece persisteva solo di poco diminuita.

La paziente decombeva il letto dorsalmente in istato di assoluta incoscienza con accessi convulsivi tonico-clonici generalizzati di breve durata ad intervalli irregolari ma progressivamente crescenti.

Dopo tre ore la paziente avvertiva le chiamate, quindi andava riprendendo lentamente la coscienza.

Alle 10,30 di sera (dieci ore e mezzo dall'ingestione del veleno) la coscienza era tornata assolutamente limpida, persistevano sussulti muscolari generalizzati a lunghi intervalli; cianosi sempre intensa, alito intenso di mandorle amare, lingua patinosa e secca, pupille uguali piuttosto midriatiche bene reagenti, nulla a carico dei muscoli oculari, del facciale, ipoglosso e acustico. Integrità della vista e dell'odorato, riflessi patellari e plantari esagerati, tendinei e periostei degli arti superiori vivaci, accentuata iperestesia generale cutanea. Dolorabilità muscolare generalizzata.

A carico del torace apice di sinistra lievemente abbassato e ristretto, con qualche rumore secco verso l'ilo.

Cuore nei limiti, toni piuttosto deboli, milza e fegato non ingranditi, temperatura 37,7, polso regolare discretamente pieno piuttosto frequente, respiro regolare frequente (32) piuttosto profondo.

Urine emesse spontaneamente di colorito brunastro tendente al fumiginoso. R. acida; P. S. 1017, urea 13,04 0/00, acido urico 0,032 %, acido solforico 2,01 0/00, cloruri 3,75 0/00, acido fosforico 2,10 0/00, albumina traccie svelabili solo coll'acido tricloroacetico, urobilina traccie notevoli. Acetone tracce discrete. Indacano traccie. Diazzoreazione negativa. All'esame del sedimento cellule di sfaldamento qualche cristallo di fosfato di calcio. Cristalli di ematina.

Una scarica alvina spontanea liquida colorata.

Diario successivo.

Secondo giorno: Temperatura massima 37,2, polso 80-92, respiro 25-28, continuano a lunghi intervalli di sussulti muscolari generali, cianosi sempre intensa, stato notevole di spossatezza. Milza non palpabile, non aumentata sensibilmente alla percussione.

Sangue: macroscopicamente mostravasi assai denso con scarsissima scorrevolezza, con ripetute varie punture nelle vene dell'avambraccio non riuscii a spillare che scarsissima quantità di sangue; le gocce fuoriuscivano dall'ago-cannula con straordinaria lentezza, scorrevano lentissimamente lungo la parete del tubo di saggio lasciando una spessa e larga stria come di cioccolato fuso.

Globuli rossi 4.300,000. Globuli bianchi 6800. Hb. 60. Valore glob. 0,69. Nel riferire questi due ultimi valori devo mettere in evidenza che adoperando l'emometro di Fleisch, e ripetendo la ricerca varie volte rilevai colla testimonianza di colleghi, che era assai difficile, regolare la colorazione del semidisco inferiore corrispondente all'acqua, a causa della differenza di tonalità di colore tra il sangue diluito e il cuneo di vetro dell'apparecchio. Detto valore ha quindi un valore assai approssimativo e di attendibilità relativa per quanto riguarda il pigmento normale del sangue.

All'esame dei preparati colorati col metodo Giemsa ed Ehrlich: numero totale di globuli rossi non apparentemente modificato, lieve anisocitosi, assenza di globuli rossi nucleati o di colorazioni abnormi dei globuli, pochissimi ma grandi gruppi di piastrine.

Formula leucocitaria: Neutrofili 92. Eos. 0. Grandi Mon. 6. Linf. 3.

Terzo giorno: Temperatura generale massima 37,6, polso 85-110, pressione

massima coll'oscillometro di Pachon 120 mmhg., pressione minima 90 mmhg.; respiro 24-32; rari sussulti muscolari, cianosi persistente, spossatezza, milza palpabile all'arcata, tendenza al deliquio. Tinta subitterica delle sclere.

Urine 1200 cmc. Colorito giallo rossastro piuttosto intenso. R. acida P. S. 1019; urea 24,77 0/00; acido urico 0,038 %; acido solforico 2,10 0/00; cloruri 4,62 0/00; acido fosforico 2,25 0/00. Urobilina notevole quantità. Acetone abbondante. Acido diacetico tracce.

Quarto giorno. — Temperatura generale massimo 37,6; polso 70-102; respiro 24-30, cianosi lievemente diminuita, spossatezza, milza ben palpabile all'arcata dura, si delimita alla percussione un dito avanti all'ascellare anteriore.

Sangue: preparati colorati coi metodi come sopra: anisocitosi evidente, poichilocitosi lieve, discreta anisocromia. Rarissimi megaloblasti.

Formula leucocitaria: Neutr. 88; eos. 2, grandi mon. 7, linf. 6.

Quinto giorno. — Temperatura antimeridiana col massimo di 37,5, verso le 16 preceduta da brividi innalzamento fino a 39,5. Polso 100-100, respiro 38,36.

Sangue: meno scuro e viscoso, globuli rossi 3,800,000; gl. b. 14,000, Hb 35, val. glob. 0,46.

Resistenza globulare, emolisi completa a 0,42 %, inizio a 0,52 % NaCl.

Anisocromia molto evidente, policromatofilia. Evidentissima anisocitosi, molti megalo- e microciti, discreto numero di megaloblasti, qualche mielocito e qualche metamielocito. Qualche rarissimo mieloblasto. Piastrine in discreto numero.

Formula leucocitaria: neut. 87, eos. 2, grandi mon. 5, linf. 4, mielociti 2.

Urine: 1200 cmc. Colore rosso malaga intenso, r. acida, p. s. 1022.

Urea 26,68 0/00, acido urico 0,048 %, acido solforico 2,21 0/00, cloruri 1,75 0/00, acido fosforico 3,55 0/00, urobilina abbondantissima. Emoglobina libera tracce evidenti (conferma spettroscopica). Reaz. positiva per pigmenti biliari ad urine concentrate. Sali biliari alla reazione coi fiori di zolfo assenti. Acetone abbondante. Acido diacetico traccie evidenti.

Sesto giorno. — Temperatura antimeridiana con massimo di 38,2, temperatura pomeridiana massimo 38,4, aia splenica fino all'emiclaveare, la milza si palpa un dito sotto l'arcata, dura. Tinta itterica assai evidente delle sclere della cute, del viso e della palma delle mani. Non xantelasma. Non prurito cutaneo, polso 98-100, respiro 28-36.

Urine ancora intensamente colorate. Feci colorate.

Settimo giorno. — Temperatura massima 38°, polso fra 88-100, respiro 24-36.

Sangue: Fluido, poco denso, globuli rossi 2,200,000, globuli bianchi 10,000, val. glob. 0,65.

Ottavo giorno. — Temperatura massima 37,4, polso 80-98, respiro 26-32, l'aia splenica tende a restringersi, cianosi diminuita, scariche alvine colorate spontanee.

Urine ben colorate; P. S. 1012, r. acida, urea 16,95 0/00, acido urico 0,03 %, acido solforico 1,03 0/00, cloruri 2,50 0/00, acido fosforico 0,54 0/00, urobilina abbondante, acetone forte quantità, emoglobina libera tracce, pigmenti biliari presenti con urina concentrata. Acidi biliari assenti.

Nono giorno. — Temperatura massima 37,1, polso 88-78, respiro 24-28; milza all'ascellare anteriore.

Sangue: aumentata la fluidità, colorito pallido, gl. r. 2,600,000, gl. b. 9000, val. glob. 0,75, resistenza globulare emolisi completa 0,42.

Notevolissima anisocitosi; numerosi megalociti e più numerosi microciti; notevolissima anisocromia; molti microciti ipercromici; assenza di globuli rossi nucleati; piastrine scarse a piccoli gruppi.

Formula leucocitaria: neut. 81, eos. 4, grandi mon. 6, linf. 4, mielociti 2, forme di passaggio 3.

Decimo giorno. — Temperatura massima 37,1, polso 90-96, respiro 20-24, cianosi notevolmente diminuita, mucose congiuntivali e gengivali pallide. Ittero non più evidente, milza si palpa all'arcata meno dura.

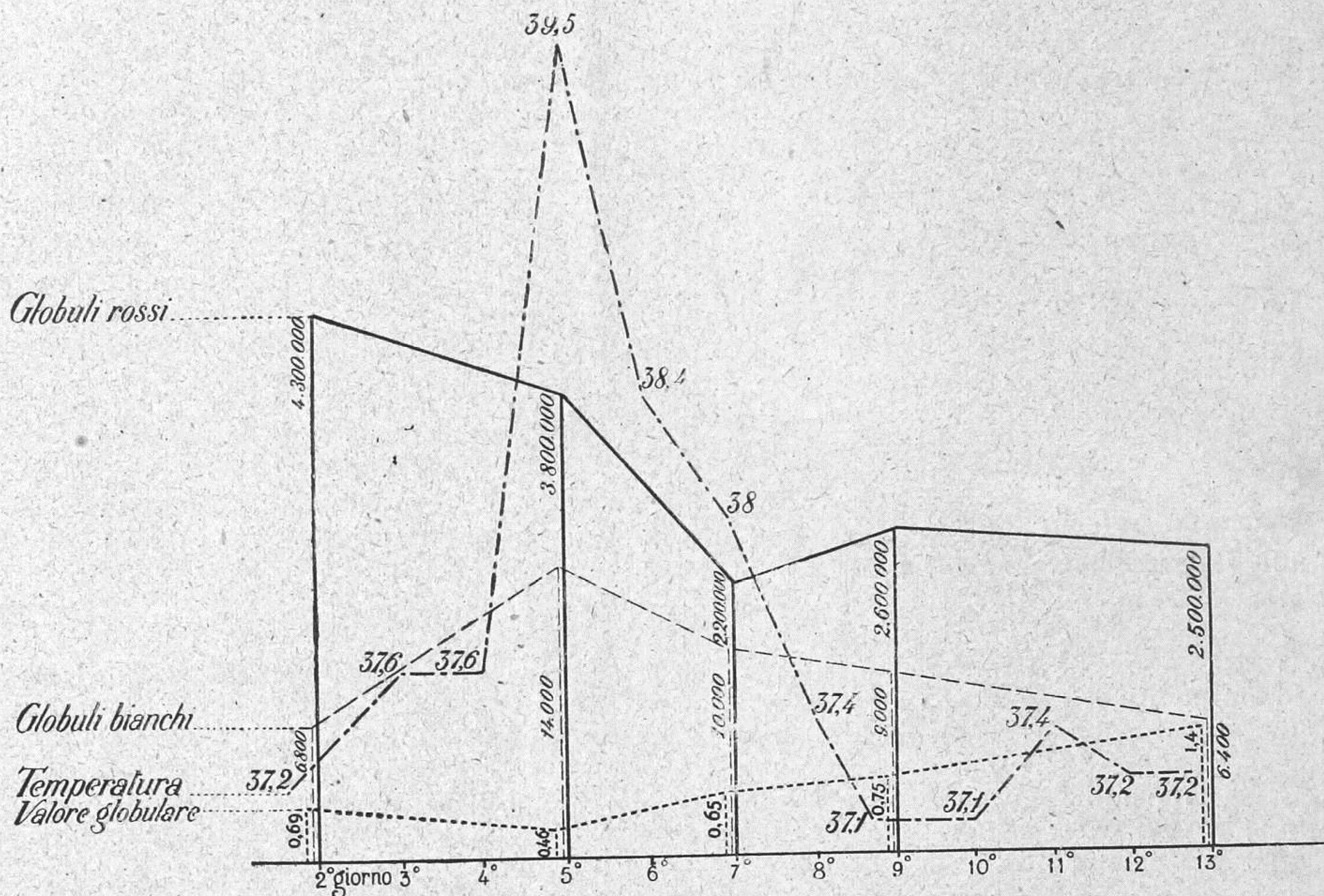
Undecimo giorno. — Temperatura massima 37,4, polso 80-92, respiro 20-24, urina rischiarata, traccie sempre evidenti di urobilina, emoglobina libera assente. Pigmenti biliari assenti. Sali biliari assenti.

Dodicesimo giorno. — Temperatura massima 37,2, polso 80, respiro 20-26, cute e mucose pallide, condizioni generali discrete.

Tredicesimo giorno. — Temperatura massima 37,2, polso 78-84, respiro 20, urine chiare, tracce di urobilina e di acetone. Milza indistintamente palpabile, appena sensibilmente aumentata la percussione.

Sangue fluido, piuttosto pallido, gl. r. 2,500,000, gl. b. bianchi 6400, Hb. 67, val. glob. 1,4. Discreta anisocitosi, poichilocitosi non evidente, non evidente policromatofilia nè anisocromia. Non mielociti.

Formula leucocitaria: neut. 75, eos. 0, grandi mon. 11 %, linf. 14 %.



Riassunto grafico del diario per quanto riguarda temperatura, cifre dei globuli rossi, bianchi e valore globulare.

Gli avvelenamenti del nitrobenzolo ($C_6 H_5 NO_2$) non sono frequenti nella pratica. Di essi pochi si trovano descritti nella letteratura specialmente dal punto di vista ematologico che più presenta importanza per la patologia, sia nei riguardi degli itteri emolitici acquisiti, sia nei riguardi di certi stati anemici che conducono a reazioni ematologiche a tipo embrionale.

La dose tossica per via orale incomincia già da venti gocce (Lewin) ma casi di guarigione se ne sono avuti anche dopo l'ingestione di dosi molto cospicue (Cinel). L'assorbimento avviene in generale lentamente, permette un pericolo di incubazione di due o tre ore. Fitz nel suo recente lavoro passando in rassegna la letteratura inglese parla di una donna che cominciò a presentare sintomi gravi dopo circa 1 ora e 3/4 dall'ingestione di scarsa quantità di veleno; riferisce altresì di due casi di uomini avvelenati con rhum adulterato con nitrobenzolo con inizio di fenomeni gravi dopo circa 3 ore. Ma se il veneficio viene introdotto a digiuno o disciolto in alcool (Lewin) la sua azione può ma-

nifestarsi anche dopo 15 minuti. Così avvenne nel caso descritto nel presente lavoro, dove la quantità del veleno fu di due o tre cucchiaini, e la ingestione avvenne a stomaco vuoto.

L'esito mortale può aversi dopo due ore, dopo 24 (Muller), dopo 5 giorni (Boas), con coma, convulsioni, paralisi respiratoria, o può avvenire in secondo tempo per le gravi alterazioni della crasi sanguigna.

Il quadro dell'intossicazione acuta è dato da intorbidamento e scomparsa precoce del senso della vista (Fitz, Lewin, Boas), vomito, dolorabilità lombare, cianosi intensissima, convulsione degli arti superiori ed inferiori, riflessi patellari esagerati; nel caso in parola fu riscontrato anche trisma sviluppatissimo, assenza dei riflessi pupillari con miosi, fenomeni non registrati in tutti gli altri casi descritti mentre non si rilevarono movimenti oscillatori degli occhi (Roth, Lewin), perdita di orine e feci.

Le turbe del respiro che in alcuni casi giunsero allo stertore e al tipo Cayne-Stokes furono osservate da me meno accentuate e consisterono in notevole aumento di frequenza degli atti respiratori, che del resto si mantennero abbastanza profondi, senza gravi disordini del ritmo.

Il polso frequente piccolo variabilissimo migliorò sotto l'azione della canfora e della caffeina. La cianosi invece si mantenne a lungo quasi inalterata poi andò lentamente diminuendo nei giorni successivi, cedendo il posto all'ittero e al pallore. Scomparve completamente verso il 10° giorno.

L'azione tossica del veneficio si esplica essenzialmente sul sangue. Esso apparterrebbe a quella categoria di veleni ematici che determinano primariamente la trasformazione del pigmento in mataemoglobina (Kobert), fissano cioè l'ossigeno della ossiemoglobina in forma stabile. A questa categoria si ascrivono anche il clorato di potassio, l'idrochinone, il pirogallolo, la fenilidrazina, la toluendiammina, la antifibrina, ecc. Filehne parla di una nitro-benzol-emoglobina che sarebbe confermata per qualche caso da Fitz e avrebbe, secondo questo autore, la proprietà di essere un composto labile. Così si spiegherebbe il rapido miglioramento talora avvenuto e il precoce ritorno nel sangue della quantità normale di ossigeno.

Di rado l'esame spettroscopico permise di mettere in rilievo le strie di assorbimento della metaemoglobina, anche nel caso descritto detto esame ebbe esito negativo; ma la ragione, secondo Lewin, Sollmann ed altri, starebbe sopratutto nella difficoltà della ricerca e nelle deficenze in cui in genere viene condotta. Secondo Fitz che pur riferisce reperti negativi, starebbe invece nel fatto che una notevole quantità di emoglobina si trasformerebbe piuttosto in nitro-benzol-emoglobina. Però la formazione di metaemoglobina fu confermata allo spettroscopio sia in esperienze con iniezioni sottocutanee in cani e conigli (Filehne) sia in vari casi di avvelenamento, come mettono in rilievo lo stesso Fitz e Kobert.

Il sangue arterioso messo a contatto fuori del corpo con nitrobenzolo non assumerebbe le strie di assorbimento della metaemoglobina (Fitz).

Quasi tutti gli autori sono d'accordo circa l'aspetto macroscopico del sangue, esso è bruno scuro, scorre con notevole lentezza (Lewin, Massini, Roth,

Boas) è paragonabile a cioccolato fuso, Boas esprime così la sua impressione in proposito: il sangue tolto dal polpastrello è « tief rot braun » e « gerinnt nur langsan ». Il saggio dell'emoglobina col Fleisch conferma quanto è sopra riferito, e insisto sulla scarsa attendibilità di tale ricerca eseguita in primo tempo a causa della tonalità di colore del sangue, che non corrispondeva a quella del cuneo di vetro dell'emometro.

La cianosi fortissima e persistente forse sta in rapporto non solo alle variazioni del pigmento ematico e alle alterazioni degli scambi ossidativi, ma anche alla lentezza con cui l'aumentata viscosità del sangue permette lo scorrimento nei territori specialmente dei capillari cutanei che rimangono sovrapieni. Inoltre la persistenza stessa della cianosi confermata dalla gran parte degli autori consultati, fa pensare che in questa osservazione si sia trattato di una alterazione profonda e stabile dell'emoglobina, con gravi perturbamenti della vitalità delle emazie (emolisi successiva).

L'aumento della pressione minima arteriosa constatata all'oscillometro di Pachon (oltre 90 millimetri di Hg.), fu indice della lentezza di deplezione dei vasi. La pressione massima invece fu riscontrata abbassata (120 mm. Hg.).

Come trattamento sono consigliate trasfusioni sanguigne dopo salassi. Fitz circa l'efficacia di questo metodo riferisce in un caso di aver notato la cessazione del coma e degli altri gravi disturbi nervosi già durante la trasfusione.

***

L'interesse maggiore che può essere attribuito al caso in parola dal punto di vista della patologia sta nell'ittero, e nelle alterazioni qualitative e quantitative delle cellule del sangue.

Credo tuttavia che prima di ogni altra discussione importi fissare i dati e il giudizio fondamentale in riguardo alla resistenza globulare.

Resistenza globulare. — Giova ricordare a questo riguardo che dopo gli importanti rilievi di Minkowski (1900) su di un ittero cronico congenito splenomegalico dai quali rilievi nacque la patologia degli itteri emolitici, la casistica andò rapidamente crescendo ponendo sempre più difficili su questo argomento i problemi di patogenesi e di classificazione. Alle osservazioni di Battmann (1900) e di Tranhals fecero seguito gli studi di Chauffard (1907) il quale dimostrò in vari casi di ittero splenomegalico congenito una notevole diminuzione di resistenza globulare (inizio dell'emolisi con soluzioni di 0,64-0,62 % di Na Cl); quindi la letteratura si arricchì (Abrami, Brulé, Philibert, Chauffard) di altre forme di itteri sicuramente emolitici e da considerarsi come acquisti, con scarsa diminuzione della resistenza globulare, o con diminuzione solo evidente in emazie deplasmatizzate.

Si delineò così una distinzione importante dal punto di vista patogenetico tra forme con notevole fragilità globulare, e forme con scarsa o nessuna fragilità.

Nel caso attuale in due saggi operati a giorni diversi col metodo di Viola si ebbe:

Inizio della emolisi, 0,52 %-0,52 %.

Emolisi totale, 0,42 %-0,42 %.

Come devono considerarsi questi reperti? Secondo i dati di Gilbert e Weimberg che concordano con quelli di altri autori francesi (Brulé, Chalier, ecc.), la resistenza normale non si abbassa al disotto di 0,48 e non si eleva al di sopra di 0,42; a 0,50 deve considerarsi diminuita, a 0,40 inalzata. Secondo i dati riferiti da Giudiceandrea (Hamburger, Limbeck, Mosso) nel sangue normale la emolisi massima si avrebbe a 0,38, la minima a 0,48.

Si è autorizzati quindi ad ammettere una lieve diminuzione di resistenza globulare e a considerare questo comportamento del sangue analogo a quello degli altri itteri emolitici acquisiti.

Bisogna tuttavia ricordare che esiste ancora una categoria di itteri a diminuzione di resistenza globulare scarsa, o assente anche con emazie deplasmatizzate in cui furono trovate nel sangue delle emolisine, e che esiste una corrente di studiosi (Troisier, Abrami, Brulé, Nolf ecc.) che tendono a far scomparire la distinzione fra questi itteri emolisinici e quelli a fraglità globulare; ritengono cioè che nei casi in cui le emolisine non sono dimostrabili ciò è dovuto alla fissazione fino a saturazione di esse da parte dell'emazie.

Ittero. — Nel caso in parola l'ittero fu rilevabile al terzo giorno con una lieve tinta delle sclere, andò diventando più evidente nei giorni successivi, toccò l'acme al quinto-sesto giorno estendendosi alla cute del viso alla palma delle mani, quindi regredì piuttosto rapidamente. La cianosi coll'accentuarsi dell'ittero andò diminuendo, rimase in parte mascherata da questo pur mantenendosi evidente sulle mucose e sulle unghie, quindi si andò dileguando anche essa cedendo il posto al pallore.

Si trattò dunque di un ittero non intenso nè generalizzato che comparve con un certo ritardo dall'avvelenamento, si accentuò in coincidenza del periodo di maggiore elevazione febbrile; non si riscontrarono mai sintomi di intossicazioni da sali biliari (plurito cutaneo, bradicardia ecc.) le feci non furono mai decolorate; le orine con traccie marcate di urobilina nei primi giorni, presentarono abbondante urobilina nei successivi, specie nell'acme febbrile insieme a traccie di emoglobina e di pigmenti biliari. Mai la ricerca dei sali biliari col metodo dei fiori di zolfo fu positiva.

Questi dati coincidono coi caratteri descritti per gli itteri emolitici spontanei, quanto alla presenza di emoglobina e di pigmenti biliari la mia osservazione conferma quella di altri precedenti autori, e di ciò verrà parlato più particolarmente in seguito trattando della sindrome urologica.

Quadro ematologico. — Le modificazioni citologiche del sangue per gli itteri emolitici congeniti consistono in anemia moderata, che può accentuarsi bruscamente nelle crisi di deglobulizzazione, presenza di microciti e talora di poichiloicti, emazie granulose, policromatofilia, leucocitosi, di rado emazie nucleate. Si osservarono anche di rado leucopenia (Sluka) mielociti, aumento del valore globulare.

Negli itteri acquisiti invece l'anemia è assai più spiccata, può essere soggetta a fortissime oscillazioni; riscontrasi inoltre policromatofilia, anisocitosi più intensa, emazie granulose, megaloblasti e anche mielociti. Questi stati anemici si accentuano, come ho già detto, repentinamente nelle così dette crisi di

deglobulizzazione accompagnate da accessi febbrili fino a 39 e oltre, accentuazione dell'ittero, dell'urobilinuria e del tumore splenico.

Nel caso, del presente lavoro l'esame del sangue fino al quarto giorno non presentò notevoli alterazioni a carico dei globuli rossi, il loro numero fu trovato solo lievemente diminuito tenendo conto a questo riguardo anche del fatto, che ad eguali condizioni di stasi (nel caso nostro in rapporto all'aumentata viscosità) un sangue non altrimenti alterato avrebbe dato iperglobulia. Il valore globulare fu trovato un po' diminuito facendo le debite riserve circa la natura cromatica del pigmento dosato con l'emometro (vedasi precedentemente).

All'esame dei preparati colorati con Giemsa e con l'Ehrlich non si ebbe a notare che una lievissima anisocitosi. Importante quanto difficile interpretazione fu la forte diminuzione di linfociti in special modo dei piccoli linfociti che si riscontrarono rarissimi.

La scarsità dei reperti a carico dell'emazie nei primi giorni, confermata dalla descrizione di casi precedenti, di avvelenamenti per nitrobenzolo (Boas, Posselt) e per clorato di potassio (Riss, Marchand) fa perfetto riscontro con la relativa scarsità di urobilina nelle urine.

Secondo Marchand le alterazioni dell'emazie si renderebbero evidenti dopo la scomparsa del veleno dall'organismo. Nella mia osservazione le profonde alterazioni del sangue, la forte quantità di urobilina con traccie di emoglobina, l'ittero conclamato, si ebbero quando era scomparsa ogni traccia di turbe cardiache, nervose etc, attribuibili all'azione immediata del tossico.

Il reperto del sangue dopo aver presentato un evidente principio di cambiamenti morfologici al 4° giorno, subì una rapida modificazione, al quinto contemporaneamente all'insorgenza di una notevole elevazione febbrile che fu preceduta da qualche brivido. La dolorabilità con una evidente iperalgesia dell'ipocondrio sinistro erano già presenti ma meno accentuati, nessuna causa obbiettiva dava ragione di tale rialzo termico. L'esame del sangue prelevato all'inizio della febbre fece rilevare di già un discreto abbassamento di globuli rossi (3,800,000) abbassamento del valore globulare (0,46); i preparati mostrarono anisocromia molto evidente, policromatofilia, anisocitosi, con molti megalo e microciti, discreto numero di megaloblasti.

Non si ebbe reperto evidente per emazie a granulazioni basofile (globuli rossi puntati di Lazarus ed Ehrlich, globuli a granulazioni degenerative di Grawitz). Esse furono trovate in molti casi di intossicazioni segnatamente emolitiche (toluendiammina, pirogallolo, fenilidrazina, ecc.) e per questo si ritennero di natura degenerativa, mentre ormai dopo gli studi di Naegeli, Engel, Pappenheim, Blumenthal, Ferrata sono riconosciuti dalla maggioranza degli autori come di significato rigenerativo.

A carico delle cellule bianche fu rilevata una passeggera leucocitosi che ravvicina più che mai il caso attuale a tante altre osservazioni su itteri emolitici e ne differenzia questo stadio di anemia dalle comuni forme di anemie a tipo pernicioso, e poichè si trattò di polinucleosi assoluta e relativa si giunse ad un reperto perfettamente contrario a quello dell'anemia di Biermer.

Accanto alla leucocitosi furono riscontrati come indici di attività rigenerativa ematopoietica mielociti, metamielociti e qualche raro mieloblasto.

Le urine cumulative della stessa giornata presentarono un colorito molto intenso rosso malaga, si ebbe un forte aumento di urobilina, di urea e di acido urico, fu positiva la reazione della benzidina per l'emoglobina, di cui vennero osservate allo spettroscopio le strie di assorbimento.

La febbre raggiunse al quinto giorno un massimo di 39 e 9, tornò ad abbassarsi dopo poche ore mantenendosi per altri circa due giorni intorno a una media di 38. L'ittero aumentò notevolmente, aumentò la dolorabilità palpatoria splenica, il tumore splenico, e fu osservata una spiccata iperalgesia lungo lo sterno e sulle porzioni anteriori delle costole, tanto che riusciva intollerabile la pressione dello stetoscopio. Non sarebbe fuori probabilità interpretare quest'ultimo fatto come riferibile alla reazione midollare.

Al sesto giorno cioè a quello successivo alla maggiore elevazione febbrile i globuli rossi erano fortemente diminuiti, diminuita la leucocitosi, aumentato il valore globulare.

Posti questi dati di fatto rimane chiara la analogia di questo complesso sintomatico, dominato dalla febbre, con le così dette crisi di deglobulizzazione degli itteri emolitici spontanei, mentre la concomitanza dei fenomeni, la esclusione di qualsiasi altro fattore clinico che avesse potuto spiegare il rialzo termico, mostrano con evidenza il significato di esso.

Successivamente la cifra delle emazie non tornò ad aumentare, si ebbe ancora una diminuzione di leucociti, si videro numerosi microciti ipercromici, continuarono numerosi i globuli anisocromici, i megalo e microciti; scomparvero i megaloblasti mentre il valore globulare andò innalzandosi.

Da ultimo essendo rimasto quasi stazionario il numero delle emazie i leucociti raggiunsero la cifra normale, scomparvero i mielociti, la anisocromia, la policromatofilia, rimase anisocitosi e si giunse ad un valore globulare superiore ad uno (1,4) come suole avvenire nell'anemia perniciosa.

Milza. — La milza nei casi d'itteri emolitici congeniti è in genere notevolmente ingrandita: ciò sarebbe reso facilmente comprensibile dalle opinioni di Banti, Hunter etc. che si fondano su dati anatomo-patologici e che rappresentano un ritorno alle idee primitive di Minkowski; la milza stessa cioè non sarebbe solamente il magazzino dove si accumulano i globuli rossi più o meno alterati e non più vitali, ma avrebbe valore causale attivo per la distruzione degli eritrociti e i buoni risultati della splenectomia (Parisot, Heuelly, Antonelli) ne sarebbero prova. Nel caso attuale invece dove la intossicazione esogena basta da sola a spiegare le alterazioni vitali del sangue, qui come in altri casi di itteri emolitici acquisiti la milza avrebbe vero significato spodogeno, che si traduce clinicamente con una modica splenomegalia (la milza si delimitò nella sua massima ampiezza un dito sotto l'arcata e sull'emiclaveare).

Fegato. — Il fegato non fu riscontrato nè ingrandito nè dolente. Esso ha importanza clinica negli itteri emolitci in quanto può trovarsi modicamente ingrandito specie durante le crisi di deglobulizzazione, e in quanto sono state descritte delle crisi parossistiche di dolore con una sindrome del tutto simile alla colica epatica (crisi vescicolari).

Il fegato è l'organo che riceve e trasforma il pigmento alterato del sangue nei pigmenti della bile, le alterazioni della bile in caso di notevole emolisi (po-

licolia, pleiocromia, aumento della viscosità, del muco, ricchezza di formazioni granulari etc) determinano stasi nei piccoli canalicoli biliari (varicosità. replezione, soluzioni di continuo), insieme, ai cosidetti trombi biliari, e quindi reflusso nel sangue dei pigmenti.

Quadro urologico. — Prima di chiudere la trattazione ritengo opportuno esporre qualche particolare rilievo a carico delle urine.

Queste nei primi due giorni si presentarono di colorito lievemente nerastro, quasi fumiginoso, al sedimento si riscontrarono dei cristalli identificabili per ematina; detto reperto fu già osservato da altri in casi di avvelenamento da clorato di potassio (Morawitz).

Fu potuta dimostrare varie volte la presenza di traccie di pigmenti biliari, le cui reazioni furono ottenute positive solo mediante la concentrazione delle urine; con lo stesso metodo Cavazza ottenne eguali risultati nei casi di itteri emolitici da lui descritti.

La presenza di emoglobina di già menzionata la riscontrarono altri autori in vari casi di ittero emolitici acquisiti, Bignami nella malaria, Immermann e Giglioli nel tifo, Heubner nella scarlattina, Nash nella polmonite.

Importante da ultimo da considerare la presenza di notevoli quantità di acetone, ripetutasi per vari giorni e di traccie evidenti di acidi diacetico. Interessa ricordare a questo riguardo quanto riferì il Casoni a Roma nel Congresso di Medicina Interna del dicembre 1910. Egli ricercò l'azione tossica sul sangue di vari prodotti del ricambio allo scopo di portare un contributo alle conoscenze patogenetiche degli itteri emolitici. Trovò così che l'acetone iniettato sotto cute produce sempre e in proporzione della sua quantità un abbassamento della Res. globulare, e pose il quesito se almeno in qualche caso detto prodotto del ricambio non potesse essere in giuoco come elemento patogenetico.

Ma secondo quanto afferma Cavazza nei casi d'itteri emolitici pubblicati fino all'epoca del suo lavoro l'acetone nelle urine non era mai stato riscontrato. Lo stesso devo confermare io per quanto si riferisce ai lavori su itteri emolitici tossici consultati. Può essere importante tuttavia il reperto di Boas che riscontrò in un caso di avvelenamento per nitrobenzolo reazione di Trommer positiva e deviazione a sinistra della luce polarizzata.

La interpretazione esatta di questi fenomeni è indubbiamente assai ardua e difficile. Quello che ritengo possa mettersi in rilievo è che nel caso descritto l'acetonuria solo in uno dei reperti urinari si accompagnò ad aumento dell'urea, negli altri il valore dell'urea rimase intorno alla media fisiologica e talora scese al disotto.

Può essere lecito pensare che per opera del veleno, secondo la patogenesi generale dell'acetonuria (Luciani, Boeri, Reale), gravi alterazioni dei processi ossidativi sieno state condotte nel metabolismo dei tessuti e specialmente del fegato.

L'acido diacetico accompagnò l'acetone come nell'acidosi diabetica.

Fitz riferisce della passeggera anuria (poche ore) degli avvelenati da nitrobenzolo, e nel caso in parola si ebbe realmente nel primo periodo una breve anuria (circa 10 ore); le urine tuttavia contennero minime o nulle traccie di

albumina e nessun elemento morfologico interpretabile come indice di lesione renale per quanto passeggera. Altri autori invece riferiscono perdita di urina durante il periodo grave dell'intossicazione.

Per ragioni da me indipendenti non mi fu possibile seguire ulteriormente la malata.

Essa presentava in ultimo condizioni generali discrete, pallore cutaneo e delle mucose, appetito buono, digestioni normali, sistema nervoso integro.

Odiernamente è quasi tornata nelle condizioni fisiche precedenti all'intossicazione.

RICAPITOLAZIONE.

Dal punto di vista tossicologico. — Rapido insorgere di fenomeni tossici. Rapida perdita del senso della vista, gravi disturbi nervosi, coma, convulsioni, turbe respiratorie e circolatorie, cianosi intensissima e persistente.

Scomparsa graduale dei fenomeni dopo circa dieci ore con persistenza della cianosi e di rari sussulti muscolari.

Resistenza globulare lievemente abbassata. — Scarsa diminuzione di emazie durante i primi giorni con lieve anisocitosi e forte riduzione dei linfociti, lieve aumento della milza, urobilina.

Dal punto di vista ematologico. — Probabile metaemoglobinizzazione del sangue con gravi alterazioni dei caratteri fisici: colorito brunastro aumento della viscosità.

Dal 5° al 7° giorno forte diminuzione di emazie congiunta ad elevazione rapida di temperatura, abbassamento del valore globulare. Leucocitosi transitoria. Risposta midollare evidente, rapida.

Ittero non intenso nè generalizzato con acme durante il periodo febbrile, assenza di fatti da intossicazione di sali biliari.

Dal 7° al 13° giorno cifra dei globuli rossi quasi stazionaria, ritorno dei leucociti alla cifra normale, scomparsa delle alterazioni cromatiche degli eritrociti. Permanenza di lieve anisocitosi. Lieve ritorno dei linfociti. Aumento del valore globulare fino a 1,4.

Milza mai eccessivamente ingrandita, tumore splenico massimo durante l'acme febbrile, dolenzia palpatoria splenica. Dolenzia sullo sterno e porzione anteriore delle costole.

Urine in primo tempo con cristalli di ematina, urobilinuria con massimo nel periodo febbrile, traccie di pigmenti biliari ed emoglobina, acetonuria, acido diacetico.

Esito in guarigione.

LETTERATURA.

(1) LEWIN. Traité de Toxicologie.
(2) CINEL. Med. Chir. Centralbl., 1894.
(3) MULLER. Vierteljahrsichr f. ger. med., n. 11, Bd. IV.
(4) BOAS. Deut. med. Woch., 1897.
(5) KOBERT. Toxicologie.
(6) SOLLMANN. Text. Book of Pharmacology, 1906, Philadelfia.

(7) LEWIN. Arch. f. Pathol. Anat., Bd. XXVI.
(8) FILEHNE. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. IX.
(9) RUDOLF MASSINI. Deut. Arch. fur Klin. Med., Bd. 101.
(10) ROTH. Deut. med. Woch., 1902.
(11) POSSELT. Win. klin. Woch., 1897.
(12) EHRLICH e LINDENTHAL. Zeit. für Klin. Med., 1896, p. 427.
(13) HOGART. Brit. med. Journ., 1912.
(14) ROTH. *Nitrobenzolvergiftung*. Deut. med. Woch., 1913.
(15) HERR WINTERBERG (Munchen). *Nitrobenzolvergiftung*. Deut. med. Woch., 1905.
(16) VIZARD. *Über nitrob.*, Lancet, n. 4298.
(17) MOHR. *R. Staehelin*. Vol. IV.
(18) GIUDICEANDREA. *Tecnica e diagnostica ematologica*, 1919.
(19) CHAUFFARD, WIDAL e PHILIBERT. *La fragilité globulaire chez certains ictériques congenitaux*. Gaz. des Hôpitaux, sept. 1907.
(20) CHAUFFARD. *Les ictères hémolytiques*. Sem. Med., 1908.
(21) ID. *Anémie grave avec hémolysine dans le sérum, ictère hémolysinique*. Sem. méd., 1908.
(22) ANTONELLI. *Intorno all'ittero emolitico*. Il Policlinico, 1913.
(23) CHALIER. *Les ictères hémolytiques*. Thèse del Lyon. Gaz. des Hôpitaux, 1910.
(24) TROISIER. *Les ictères hémolytiques*. Thèse de Paris, 1910.
(25) WIDAL, ABRAMI, BRULÉ. *Pluralité d'origine des ictères hémolytiques*. Sém. med., 1907.
(26) ID., ID. *Différenciation des plusieurs types d'ictères hémolytiques par le procédé des hématies plasmatisées*. Presse méd., 1907.
(27) ID., ID. *Hémolyse par fragilité globulaire et hémolyse par action plasmatique*. Comptes-Rendus de la Soc. de Biol., oct. 1907.
(28) HUBER. *Les ictères hémolytiques*. Thèse de Paris, 1914.
(29) NAEGELI. *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik*. Leipsig, 1908.
(30) CAVAZZA. *Gli itteri emolitici*, 1910.
(31) BANTI. *Anatomia patologica*.
(32) ID. *La milza nelle itterizie pleiocromiche*. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1895.
(33) FERRATA. *Emopatie*, 1918.
(34) BORROMEO. *Gli itteri emolitici*.
(35) IMMERMAN. *Ein Fall von Hämoglobinurie Typhusrecidiv*. Deutsch Arch. f. Klin. Med., vol. XII.
(36) HEUBNER. *Ein Fall von Hämoglobinurie bei Scharlach*. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., vol. XXIII.
(37) NASH. (Citato da EICHORST).
(38) CASONI. Rendiconti del Congresso di Medicina Interna, Roma, dic. 1910.
(39) BY ROBERT, F. LOCH, M. D., ARLIE V. BOCK, M. D., and REGINALD FITZ, Boston. *Acute Nitrobenzol poisoning with studies on the blood in two cases*. American Journal of the Medical Sciences, aprile 1921.

L. POZZI, *resp.*

Roma, 1921 — Tip. Cartiere Centrali.

(36)

Anno XXVIII Roma, 1 Settembre 1921 Vol. XXVIII-M (fasc. 9)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

DIRETTA DAL

Prof. VITTORIO ASCOLI

Direttore della R. Clinica Medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO:

I.

R. Istituto di Clinica Medica dell'Università di Roma
diretto dal prof. Vittorio Ascoli

Intorno ai sieri cosidetti citotossici

per il dott. F. Marcora, aiuto, lib. docente di patologia medica.

Lo studio delle citotossine non è argomento nuovo nel campo della serologia. I primi lavori che ad esso si riferiscono comparvero non appena furono conosciute le classiche e ormai antiche esperienze di Bordet, di Ehrlich, di Morgenroth, i quali, come è noto, dimostrarono che se si inoculano in un animale di determinata specie emazie appartenenti ad animali di specie diversa, il siero di sangue del primo animale acquista la proprietà di distruggere in vivo ed in vitro i globuli rossi del secondo.

Parve logico supporre che il fatto messo in luce fosse espressione di un fenomeno generale, che sostanze analoghe a quelle ch si formavano nell'organismo animale in seguito all'iniezione di elementi del sangue, potessero prodursi anche in seguito all'inoculazione di altri elementi cellulari, che, in altre parole, accanto alle emolisine potessero formarsi le citolisine. Parve inoltre che nuovi orizzonti si aprissero alla patologia ed alla terapia colla possibilità intraveduta di spiegare, mediante la formazione di sostanze aventi una specifica azione nociva sugli elementi dei diversi organi ed apparati, la patogenesi di oscure forme morbose, e colla speranza di produrre sieri atti a combattere neoplasmi e iperplasie. Numerosissime in conseguenza furono le indagini e le esperienze che autorevoli ricercatori — basti citare il Metchnikoff — intrapresero per estendere e approfondire le nostre conoscenze sull'im-

portante argomento, e ben si può dire che tentativi diretti a provocare negli animali, mediante inoculazione in essi di elementi cellulari, la formazione di sostanze capaci di esercitare un'azione nociva su elementi identici a quelli inoculati, sono stati fatti con tutte le categorie di cellule che compongono l'organismo animale. Di ciò fanno fede i moltissimi lavori pubblicati sull'argomento, alcuni dei quali risalgono ad epoca non più recente, e che io per brevità ometto di enumerare.

I risultati raggiunti però, per quanto notevoli ed importanti, non hanno corrisposto in adeguata misura alla generale aspettativa ed ancor oggi non tutti i problemi che hanno attinenza allo studio delle citotossine hanno trovato completa e definitiva soluzione. Ed infatti, se la possibilità di produrre, in determinate condizioni sperimentali, sieri citotossici, può dirsi ormai assodata, tuttora incerte sono le nostre cognizioni intorno al meccanismo col quale i sieri stessi agiscono ed intorno alla specificità loro sia per gli organi che per la specie verso cui debbono esplicare l'azione nociva. In considerazione di ciò non credo superfluo render noto i risultati di numerose esperienze, parte delle quali, io eseguii già da tempo nell'Istituto di Patologia generale (Direttore prof. G. Golgi) ed in quello di Patologia speciale medica (Direttore prof. Vittorio Ascoli), della R. Università di Pavia. Essi mettono in luce non trascurabili elementi di fatto e non mi sembrano privi di interesse.

Scopo delle esperienze e tecnica. — Leggendo le numerose pubblicazioni che via via sono apparse sulle citotossine, non si può fare a meno di rilevare la grande diversità delle condizioni sperimentali nelle quali i singoli ricercatori hanno compiuto le loro indagini: diversi gli animali da esperimento volta a volta adoperati, diversi gli organi ed i procedimenti coi quali si è eseguita la immunizzazione degli animali stessi, diversi i metodi, infine, e gli espedienti tecnici messi in opera per saggiare il potere tossico dei sieri ottenuti. Ciò rende assai arduo porre utilmente a raffronto i risultati sin qui raggiunti, e trarre da essi conclusioni comprensive e sintetiche.

Nelle ricerche meno recenti compiute sull'argomento, l'attività dei sieri citotossici venne quasi esclusivamente valutata in base alle alterazioni funzionali ed istologiche, che essi inducevano negli organi corrispondenti quando con questi venissero a contatto sia direttamente, o in vitro per mezzo di miscele di siero e di elementi cellulari o in vivo per mezzo di iniezioni parenchimatose, sia indirettamente, pel tramite del corrente circolatorio, in seguito ad iniezioni endovenose od endoperitoneali. Vanno in proposito ricordati i lavori di Landsteiner, Metchnikoff, Moxter, Metalnikoff, London, Leslie, Salvioli, von Dungern, sui sieri tossici per le cellule dell'epitelio vibratile, di Delezenne, Hulot e Ramond, Marassini, Deutsch, Pearce, Bierry e Mayer sulle epatotossine; di Lindemann, Nefedieff, Ascoli e Figari sulle nefrotossine; di Centanni e Ravenna sui sieri cardiotossici; di Centanni, Delezenne, Ravenna, Sartirana, Boeri, Pirone, Armand Delille, Rossi sui sieri neurotossici e molti altri ancora.

Successivamente, i progressi realizzati nella dottrina e nella tecnica se-

rologica, spinsero gli autori ad applicare allo studio delle citotossine più fini e delicati procedimenti, e mentre da un lato si cercò, con esito non sempre costante, di rendere più spiccata la specificità dei sieri, inoculando negli animali, invece degli elementi cellulari, il nucleoproteide con questo preparato, dall'altra i sieri ottenuti vennero saggiati col mezzo delle più sensibili reazioni immunitarie in vitro (precipitazione, deviazione del complemento) partendo dal presupposto che il potere tossico dei sieri fosse in rapporto diretto coll'eventuale loro contenuto in anticorpi specifici. E qui ricorre alla mente un'altra lunga serie di lavori fra i quali, per far cenno solo dei principali, mi limiterò ad annoverare quelli di Schütze e di Forssner che studiarono le epatotossine col metodo della precipitazione specifica, di Bierry e Petit, Bierry e Mayer, Armand Delille e Leenhardt, Rossi che si sforzarono di ottenere sieri citotossici dotati di più spiccata specificità per gli organi e per la specie usando per la immunizzazione degli animali il nucleoproteide, quelli di Michaelis e Fleischmann, Fleischmann e Davidsohn, Halpern, Spät, Metalnikoff e Strelnikoff, ecc. che usarono nelle loro ricerche sulle citotossine il metodo della deviazione del complemento.

Infine, in epoca più recente, i problemi che si riferiscono ai sieri citotossici vennero studiati in relazione a quelli non meno interessanti che hanno attinenza colla anafilassi: basterà citare, a questo riguardo, i lavori di Dungern e Hirschfeld, Okkubo, Hermann, Pfeiffer, Rossi, ecc. i quali tutti riuscirono, sia pure con procedimenti diversi, a dimostrare proprietà allergiche nei sieri di animali precedentemente inoculati con organi.

Malgrado gli importanti lavori dei quali ho fatto cenno, le questioni relative ai sieri citotossici non sono ancora definitivamente risolte, e particolarmente oscura riesce l'interpretazione del loro meccanismo di azione. A chiarirla parve a me che potessero contribuire indagini rigorose condotte simultaneamente in vivo ed in vitro, con un siero dotato di indubbia azione tossica, e perciò ho creduto opportuno di compiere una serie di esperienze, nell'intento di stabilire se un siero citotossico, capace di produrre gravi lesioni in un animale e di determinarne eventualmente anche la morte, contenesse anticorpi specifici sicuramente dimostrabili per mezzo delle più delicate e sensibili reazioni immunitarie in vitro.

Era assolutamente necessario, per iniziare le ricerche che mi ero prefisso di compiere, di ottenere un siero capace di esplicare in vivo energica azione tossica, ed a tale scopo, io fra i varii procedimenti proposti dai diversi autori, adottai quelli usati da Armand Delille e successivamente da Rossi i quali, inoculando sostanza nervosa di cane nelle cavie, riuscirono ad ottenere, con risultato costante, un siero che iniettato in determinate proporzioni nel cervello del cane provocava la morte dell'animale.

Ecco in breve la tecnica da me seguita che, tranne qualche lieve modificazione, è in tutto simile a quella consigliata dai predetti ricercatori.

Il cane, da cui dovevasi togliere la sostanza nervosa da iniettare nelle cavie, veniva ucciso per dissanguamento, mediante recisione della carotide o, meglio, dell'iliaca primitiva o dell'aorta addominale. Successivamente, inne-

stando una cannula in una carotide e tagliando la giugulare interna dal lato opposto, veniva fatto circolare nell'encefalo dell'animale, della soluzione fisiologica sterile, onde allontanare, per quanto possibile, gli elementi del sangue: l'operazione veniva proseguita fino a quando dalla giugulare recisa non sgorgasse liquido limpido e perfettamente incolore.

Dopo di ciò, colle necessarie cautele asettiche, veniva estratto dall'animale l'encefalo: questo, raccolto in un recipiente sterilizzato, veniva tagliato in piccoli pezzi i quali alla loro volta, dopo accurato lavaggio con soluzione fisiologica sterile, erano triturati in mortaio sterilizzato, e in fine ridotti in poltiglia omogenea mediante schiacciamento attraverso una fitta rete metallica anche essa precedentemente sterilizzata. La poltiglia così ottenuta, veniva prima pesata con cura, poi opportunamente sospesa in soluzione fisiologica sterile, e infine inoculata per via peritoneale nelle cavie. Queste venivano scelte fra le più robuste, di peso non inferiore ai 400 grammi ed in esse venivano successivamente praticate da 4 a 5 iniezioni a distanza di 8 giorni l'una dall'altra: la quantità di sostanza cerebrale inoculata, per ogni singola iniezione del volume complessivo di 5 cmc., era di grammi 1 per le prime due iniezioni, di grammi 1,5 per le successive.

Durante l'immunizzazione accade con frequenza che alcuna delle cavie muoiano. Ciò avviene specialmente dopo la 3ª iniezione. L'autopsia degli animali morti non dimostra alterazioni macroscopicamente apprezzabili. Rossi praticando l'esame istologico ha notato degenerazione di qualche fibra nervosa nei fasci del midollo spinale, alterazione dell'apparato fibrillare e cromatolisi negli elementi nervosi delle corna anteriori; ispessimenti delle pie meningi cerebrali irregolarmente distribuiti nei quali si riscontrano elementi d'infiltrazione, specialmente linfociti; infine, intorno ai vasi meningei, spiccata basofilia delle cellule avventiziali e qualche tipica plasmazelle. Le cavie iniettate con sola sostanza bianca presenterebbero maggiore mortalità e più spiccate alterazioni di quelle iniettate con sola sostanza grigia.

Io ho osservato una progressiva diminuzione di peso degli animali immunizzati che sono morti, in media, dopo la 3ª iniezione di sostanza cerebrale di cane nella proporzione del 25 %. Dopo una settimana dall'ultima iniezione le cavie venivano tutte salassate a morte: dal sangue, sterilmente raccolto, il siero veniva separato mediante centrifugazione e quindi subito usato per le esperienze in vivo. Le iniezioni di siero praticate direttamente nei centri nervosi venivano eseguite per mezzo di una siringa a perfetta tenuta e munita di un ago sottile, previa incisione delle parti molli e trapanazione della scatola cranica con un sottile trapano. Si aveva cura di spingere il liquido nella sostanza cerebrale con grande lentezza e di attendere, dopo finita l'iniezione, qualche tempo prima di estrarre l'ago allo scopo di impedire un possibile rigurgito del liquido iniettato. Le ferite venivano poi regolarmente suturate.

Esperienze in vivo. — Colle esperienze in vivo io mi sono proposto il duplice scopo di saggiare la tossicità del siero da me ottenuto e di control-

lare i risultati raggiunti da coloro che mi hanno preceduto nello studio dell'argomento.

Le conclusioni a cui essi sono pervenuti saranno succesivamente prese in esame ed opportunamente vagliate.

Esperienza I. — Cane maschio, peso kg. 5. Viene praticata nel cervello una iniezione di siero neurotossico in dose di cm. 0.80 per ogni chilogrammo di peso dell'animale. Subito dopo presenta intontimento e sonnolenza: si accoccola in un angolo della camera. Dopo circa 20 minuti segni d'irrequietezza, perdita di urine e di feci, abbondante fuoriuscita di bava dalla bocca. Successivamente vomito. Dopo un'ora dall'iniezione scosse tonico-cloniche diffuse a tutto l'organismo. L'animale si corica su un fianco. Le contrazioni toniche si fanno più frequenti e più prolungate. L'animale viene a morte dopo circa due ore dall'iniezione.

Esperienza II. — Cane maschio, peso kg. 3.5. Viene inoculato per via intracerebrale siero neurotossico in dose di cmc. 0.50 per ogni chilogrammo in peso dell'animale. Poco dopo presenta sonnolenza, si accuccia. Dopo circa un'ora irrequietezza, vomito, perdita delle urine, scosse tonico-cloniche che vanno ripetendosi ad intervalli. L'animale si corica su un fianco. Le contrazioni si fanno più frequenti e prolungate e l'animale muore in termine di 5 ore dall'iniezione del siero.

Esperienza III. — Cane femmina, peso kg. 4. Viene inoculato per via intracerebrale siero di cavia normale nella proporzione di cmc. 1.30 per ogni chilogrammo di peso dell'animale. Nessun fenomeno. Vive.

I risultati di queste esperienze concordano pienamente con quelli ottenuti in identiche condizioni sperimentali da Armand Delille e da Rossi. Per la determinazione della quantità di siero neurotossico da inoculare io mi uniformai ai dati forniti da quest'ultimo autore il quale ottenne costantemente la morte dell'animale iniettando dosi di siero variabili da un minimo di cmc. 0.30 a un massimo di cmc. 0.80 per ogni chilogrammo in peso dell'animale, mentre con dosi inferiori a cmc. 0.3 osservò soltanto fenomeni convulsivi di varia durata e intensità e non la morte dei cani in esperimento. Rossi ha inoltre notato diversità di sintomi a seconda che i cani venivano inoculati con sieri provenienti da cavie trattate con sostanza cerebrale di cane *in toto* oppure con siero proveniente da cavie iniettate con sola sostanza grigia o con sola sostanza bianca. Non mi è stato possibile di ripetere queste osservazioni essendomi sempre servito per l'immunizzazione delle cavie di sostanza bianca e di sostanza grigia insieme commiste.

Ho cercato invece di stabilire se il sangue defibrinato di cavie trattate con sostanza nervosa di cane avesse, in confronto del siero, un grado maggiore di tossicità e se questo fosse eventualmente legato alla presenza degli elementi morfologici del sangue.

Quantunque questa serie di ricerche abbia dato esito negativo, pure riporto egualmente le esperienze eseguite perchè in esse trovano conferma i dati dell'esperienza III dai quali risulta che è possibile inoculare nell'encefalo dei cani notevoli quantità di liquido indifferente senza che gli animali abbiano a risentirne apprezzabili disturbi.

Esperienza IV. — Cane maschio, peso kg. 6. Viene inoculato per via endocranica con sangue defibrinato di cavia precedentemente trattata con sostanza nervosa di cane. Dose: 0.30 per ogni chilogrammo in peso dell'animale. Presenta i soliti sintomi e muore dopo 5 ore dall'iniezione.

Esperienza V (controllo). — Cane maschio, peso kg. 4.500. Viene inoculato per via endocerebrale con sangue defibrinato di cavia normale. Dose: cmc. 1 per ogni chilogrammo in peso dell'animale. Nessun fenomeno. Vive.

Esperienza VI. — Cane femmina, peso kg. 3.800. Si inoculano nel cervello globuli rossi lavati di cavia precedentemente trattata con sostanza nervosa di cane. Dose: cmc. 0.25 per ogni chilogrammo dell'animale. Nessun fenomeno. Vive.

Esperienza VII. — Cane maschio, peso kg. 5.700. Viene inoculato nel cervello con globuli rossi di cavia precedentemente trattata con sostanza nervosa di cane. I globuli, lavati, vennero emolizzati con acqua distillata sterile alla quale, dopo avvenuta l'emolisi, venne aggiunto cloruro di sodio nella proporzione del 0.85 %. Dose dei globuli inoculati: cmc. 0.25 per ogni chilogrammo in peso dell'animale. Nessun fenomeno. Vive.

Il siero di cavia trattato con sostanza nervosa di cane, esercita in vivo un'azione nociva anche dopo aver subìto il processo così detto di inattivazione, vale a dire dopo essere stato esposto per mezz'ora alla temperatura di 55°. Ciò è dimostrato dalle seguenti esperienze il cui risultato si accorda perfettamente con quelli ottenuti da Armand Delille e da Rossi.

Esperienza VIII. — Cane maschio, peso kg. 4.300. Viene inoculato per via endocerebrale con siero neurotossico alla dose di cmc. 0.60 per chilogrammo. Presenta i soliti sintomi: sonnolenza, poi irrequietezza, vomito, perdita delle urine e delle feci, contrazioni clonico-toniche. Muore dopo 7 ore circa dall'iniezione.

Al modo di comportarsi del siero neurotossico di fronte all'azione del calore è stata attribuita da qualche autore notevole importanza in quanto in essa si è creduto di trovare un valido argomento per ammettere l'esistenza, nei sieri cosidetti citotossici, di anticorpi specifici termo-resistenti analoghi a quelli che si possono dimostrare nei sieri emolitici.

Rossi però, già nel suo primo lavoro sull'argomento, ha intuito giustamente come non sia possibile trarre conclusioni decisive al riguardo da esperienze compiute esclusivamente in vivo.

« Dal punto di vista teorico, egli dice, pare che nel nostro caso facciano difetto le condizioni necessarie per istituire una esperienza adatta a provare quale azione il calore eserciti sul siero neurotossico.

Dato che il potere di questo siero viene saggiato sull'animale vivente (perchè troppo incerto, di difficile valutazione, di quasi impossibile discriminazione riuscirebbe il seguire *in vitro* le alterazioni che possono presentare delle cellule nervose tolte dall'organismo del quale fanno parte, e quindi in condizioni troppo anormali, a contatto del siero neurotossico) si è subito condotti a pensare che quando esso, dopo essere stato sottoposto al processo per l'inattivazione, viene iniettato nell'animale, può tosto ritrovare il complemento che l'azione del calore eventualmente avesse distrutto e quindi riprendere il primitivo potere tossico.

Tuttavia se si considera che il siero viene iniettato direttamente nel cervello, che al punto dell'iniezione, come vedremo più tardi, non si producono emorragie, e se si pone mente alla rapidità colla quale compaiono le manifestazioni dell'azione tossica, può, se non altro, nascere qualche dubbio circa la possibilità che in realtà le cose passino così ».

D'altra parte è da rilevare che un siero neurotossico come quello da me usato non dà luogo ad azione agglutinante sopra emulsioni diluite di sostanza cerebrale di cane (Armand Delille).

Particolare importanza riveste la questione della specificità dei sieri citotossici la quale va considerata tanto nei confronti della specie animale da cui vengono tratti gli elementi cellulari che servono all'immunizzazione, che nei confronti degli elementi cellulari stessi.

Nei riguardi del siero neurotossico, in base a ricerche già note da parecchio tempo e che io ho ritenuto superfluo di ripetere, si deve escludere una specificità assoluta verso la specie animale. Ravenna, seguendo il concetto generale di Delezenne, secondo il quale l'attività di un siero citotossico è tanto più spiccata quanto più lontani sono, nella scala zoologica, l'animale destinato a fornire il siero e quello da cui si trae il materiale per l'immunizzazione, iniettò sostanza nervosa di cane nell'anitra ed ottenne un siero che, inoculato direttamente nel cervello, mostravasi più attivo verso il coniglio che verso il cane. Già prima lo stesso Delezenne aveva notato che il siero da lui preparato era più tossico pel gatto che pel cane e Rossi, in epoca meno lontana, iniettando per via intracerebrale un siero tossico per la cavia nel cane, nella proporzione di cmc. 0.8 per chilogramma, riuscì a provocare, se non la morte dell'animale, gravi disturbi a carico del sistema nervoso quali sonnolenza, torpore, vomito, che duravano da 6 a 7 ore.

Per stabilire colla maggiore possibile esattezza il grado di specificità del siero neurotossico per il sistema nervoso io ho istituito due serie di esperienze.

Colle une mi sono prefisso di ricercare quali fenomeni provocasse nel cane l'iniezione per via intracerebrale di siero proveniente da cavie immunizzate non già con sostanza cerebrale ma con una poltiglia di organi vari di cane (fegato, rene) (1).

Colle altre mi sono proposto di determinare quali effetti locali fosse capace di produrre nel cane il siero neurotossico quando venisse iniettato non già direttamente nel cervello, ma in altri punti dell'organismo di questo animale.

Ecco i protocolli delle esperienze.

ESPERIENZA IX. — Cane maschio, peso kg. 6. Viene inoculato con siero epatotossico per via intracerebrale alla dose di cmc. 0.80 per chilogrammo di peso. Poco dopo sonnolenza, poi irrequietezza, vomito, perdita delle urine, contrazioni clonico-toniche. Gradatamente le contrazioni cessano, subentra tor-

(1) Per immunizzare le cavie col fegato e col rene di cane ho seguito la stessa tecnica usata per l'immunizzazione delle cavie colla sostanza cerebrale, e descritta diffusamente più sopra. È peraltro da notare che la mortalità delle cavie iniettate con poltiglia di rene e di fegato è stata, durante il periodo dell'immunizzazione, assai maggiore di quella delle cavie trattate con sostanza nervosa.

pore. Muore dopo 48 ore in stato di sonnolenza. Ha costantemente rifiutato il cibo.

Esperienza X. — Cane maschio, peso kg. 5.800. Viene inoculato con siero epatotossico per via intracerebrale alla dose di cmc. 1 per chilogrammo. Presenta i soliti disturbi e muore in tre ore.

Esperienza XI. — Cane femmina, peso kg. 7. Viene inoculato per via intracerebrale con sieronefrotossico alla dose di cmc. 0.80 per chilogrammo. Poco dopo torpore, poi irrequietezza, perdita delle feci e delle urine, vomito, contrazioni tonico-cloniche. Morte dopo tre ore dall'iniezione.

I risultati ottenuti con questa prima serie di esperienze già dimostrano con sufficiente evidenza che anche nei confronti dell'organo la specificità dei sieri citotossici non può essere intesa in senso assoluto. Nessuna apprezzabile differenza infatti è stata possibile di rilevare sia nell'azione dei singoli sieri sia nel grado della loro tossicità, sia infine nelle alterazioni da essi prodotte. Tanto il siero neurotossico che quelli rispettivamente epatotossico e nefrotossico, iniettati nel cane per via intracerebrale hanno costantemente provocato le identiche manifestazioni morbose e la morte dell'animale. Non esistono sensibili variazioni della dose tossica mortale dei singoli sieri non dovendosi, a mio modo di vedere, dare soverchia importanza alla minore attività mostrata dal siero epatotossico nella esperienza IX nella quale l'animale venne a morte solo dopo due giorni dall'iniezione perchè lo stesso siero, a dosi di poco superiori, ha prodotto nell'esperienza successiva la morte del cane in sole tre ore. Infine nessuna differenza esiste nelle alterazioni anatomiche prodotte dai vari sieri. L'esame istologico sistematicamente eseguito in tutti gli animali venuti a morte in seguito ad iniezioni intracerebrali di un siero citotossico ha dimostrato la presenza delle lesioni caratteristiche di un processo flogistico acuto accompagnato da alterazioni regressive degli elementi nervosi. Poichè alterazioni dei centri nervosi ottenute in identiche condizioni sperimentali furono già diffusamente illustrate in precedenti lavori, mi limiterò a dare una breve e sommaria descrizione dei reperti da me ottenuti.

Ho potuto osservare con assoluta costanza iperemia intensa, estesa ai centri nervosi ed alle meningi e piccolissime emorragie sottomeningee specialmente in vicinanza del punto in cui era stata praticata l'iniezione. Intorno ai vasi, ripieni di sangue, non di rado ho constatato la presenza di iniziali processi di infiltrazione dell'avventizia specialmente evidenti negli animali più a lungo sopravvissuti e costituiti da cellule sicuramente riconoscibili come elementi avventiziali aumentati di volume e con basofilia del protoplasma, da cellule rotondeggianti di aspetto linfocitario, e da scarsissimi polinucleati. A carico degli elementi nervosi ho osservato fenomeni di cromatolisi e alterazioni della struttura fibrillare consistenti in spezzettamenti più o meno spiccati delle fibrille nervose specialmente di quelle che costituiscono il reticolo perinucleare.

Tutte queste alterazioni venne fatto di osservare con maggior frequenza nel cervello, nel cervelletto e nel mesencefalo, ma potei pure rilevare, sebbene meno intense e meno estese anche nel bulbo e nel midollo spinale.

Le seguenti esperienze vennero eseguite allo scopo di studiare gli effetti del siero neurotossico sia nel tessuto nervoso che in altri tessuti, quando esso venga introdotto nell'organismo per altra via che non sia la intracranica.

ESPERIENZA XII. — Cane maschio, peso kg. 3. Messo allo scoperto lo sciatico sinistro s'iniettano mediante ago sottilissimo e molto lentamente nello spessore del nervo cmc. 0.5 di siero neurotossico. Sutura. Decorso postoperatorio normale. L'animale presenta segni di gravi disturbi funzionali dell'arto inferiore operato. Viene sacrificato dopo cinque giorni dall'intervento operativo. L'esame istologico del nervo rivela la presenza di un processo flogistico acuto e la degenerazione di gran parte delle fibre nervose.

ESPERIENZA XIII. — Cane maschio, peso kg. 4.500. Messo allo scoperto lo sciatico sinistro, si iniettano, mediante ago sottilissimo e molto lentamente, cmc. 1.0 di siero di cavia normale. Sutura. Decorso postoperatorio normale. Durante i primi due giorni l'animale presenta lievi disturbi funzionali dell'arto operato (andatura leggermente claudicante), poi non si osservano fenomeni morbosi di sorta. Sacrificato l'animale in 10ª giornata, l'esame istologico non presenta segni di flogosi: solo si osserva qualche fibra isolata in degenerazione walleriana.

ESPERIENZA XIV. — Cane femmina, peso kg. 5. Si inoculano sotto cute cmc. 2 di siero fresco neurotossico. Subito dopo nessun fenomeno. Dopo 24 ore, in corrispondenza del punto in cui fu praticata l'iniezione, intensa reazione locale. Si nota edema duro del sottocutaneo, aumento del calore locale. La pressione in corrispondenza della tumefazione provoca nell'animale segni evidenti di vivo dolore.

All'esame microscopico si rileva spiccata iperemia e intensa infiltrazione del tessuto cellulare sottocutaneo costituita in parte da elementi simili ai linfociti e in parte da elementi polinucleati.

ESPERIENZA XV. — Cane femmina. Si inoculano sottocute cmc. 2 di siero di cavia normale. Nessun fenomeno nè immediatamente, nè dopo 24 ore.

ESPERIENZA XVI. — Cane maschio. Si iniettano sottocute, in regioni simmetriche a destra cmc. 2 di siero neurotossico, a sinistra cmc. 2 di siero di cavia normale. Subito dopo nessun fenomeno. Dopo 24 ore in corrispondenza dell'iniezione di siero neurotossico alterazioni macro- e microscopiche identiche a quelle descritte nell'esperienza XIV. In corrispondenza dell'iniezione di siero normale nessun fenomeno.

ESPERIENZA XVII. — Cane nero piccolo. Riceve sottocute cmc. 1.5 di siero neurotossico conservato in ghiacciaia durante otto giorni. Nessun fenomeno.

ESPERIENZA XVIII. — Cane nero femmina. Si iniettano sottocute cmc. 3 di siero neurotossico conservato durante 18 giorni in ghiacciaia. Nessun fenomeno.

Brevi considerazioni basteranno ad illustrare i dati più sopra riferiti: essi sono sufficientemente dimostrativi per non rendere necessarie molte parole di commento.

Le esperienze XII e XIII possono sembrare poco probative ad un critico rigoroso: esse richiedono l'opera del chirurgo per mettere allo scoperto il nervo sciatico e per quanto i risultati ottenuti iniettando nel nervo siero tossico e siero normale siano sensibilmente diversi, non può escludersi in modo assoluto che le alterazioni funzionali ed anatomiche presentate dagli animali da esperimento siano dovute, almeno in parte, all'inevitabile trauma esercitato sul tronco nervoso durante l'atto operativo.

Notevole interesse presentano invece, a mio giudizio, i risultati ottenuti

colle successive esperienze. Esse dimostrano in modo incontrovertibile che il siero neurotossico è capace di esercitare anche nel tessuto cellulare sottocutaneo un'azione nociva determinando localmente una pronta ed intensa reazione infiammatoria e forniscono dati di fatto in base ai quali è da escludersi che i sieri citotossici in genere e quello neurotossico in specie siano dotati di una assoluta ed esclusiva specificità verso l'organo contro il quale sono rispettivamente diretti.

Molto interessanti e di non scarsa importanza dottrinale sono pure i dati delle esperienze XVII e XVIII dai quali risulta che il siero neurotossico da me adoperato, comportandosi come quello preparato da Ravenna immunizzando le anitre col cervello di cane secondo la tecnica già ricordata di Delezenne, lasciato a sè e conservato in ghiacciaia perde rapidamente la propria attività e diventa innocuo. La constatazione di tale fatto non è senza importanza per l'interpretazione del meccanismo di azione dei sieri citotossici. Riservandomi di ritornare sulla questione dopo aver esposto i risultati delle esperienze *in vitro* non posso esimermi dall'osservare fin da ora che la rapida scomparsa della tossicità dei sieri citotossici induce a ritenere non sufficientemente fondata l'ipotesi, generalmente accettata, secondo la quale l'azione dei sieri citotossici sarebbe legata alla presenza in essi di anticorpi specifici identici a quelli contenuti nei sieri emolitici, batteriolitici, ecc., i quali, come è universalmente noto, conservano lungamente inalterata la loro attività.

Centanni, che fu dei primi ad occuparsi dei sieri citotossici, osservò che il siero neurotossico che egli otteneva iniettando sostanze nervose di cane nella pecora, non agiva quando veniva iniettato nelle vene, e gli autori che dopo di lui si occuparono dell'argomento, pure sperimentando con sieri preparati con diversi procedimenti tecnici, fecero l'identica constatazione.

Le seguenti esperienze dimostrano che il siero delle cavie immunizzate con sostanza cerebrale di cane spiega azione tossica pel cane anche per via endovenosa, purchè usato in dose elevata.

ESPERIENZA XIX. — Cane femmina, peso kg. 4. Si inoculano nella giugulare cmc. 10 di siero neurotossico. Subito dopo respiro a colpi, poi dispnea intensa, rallentamento dei battiti cardiaci. L'animale giace sul fianco e non reagisce a stimoli: è conservato però il riflesso congiuntivale. Perdita delle urine: poi vomito. Paresi spastica degli arti inferiori. Dopo circa mezz'ora lentamente si rimette.

ESPERIENZA XX. — Cane maschio, peso kg. 7. Si inoculano nella giugulare cmc. 4 di siero neurotossico. Nessun fenomeno.

ESPERIENZA XXI (controllo). — Cane femmina, peso kg. 7. Si iniettano nella giugulare cmc. 16 di siero di cavia normale adulta del peso di gr. 400 circa. Nessun fenomeno.

ESPERIENZA XXII. — Cane cucciolo, peso kg. 1. Riceve nella giugulare cmc. 4 di siero neurotossico. Muore.

Dai dati suesposti risulta chiaramente dimostrato che il siero neurotossico da me sperimentato, il quale quando è inoculato direttamente nel cervello uccide il cane alla dose media di cmc. 0.60 per ogni chilogramma in peso dell'animale, allorchè viene iniettato per via endovenosa deve essere inoculato in

doppia quantità per produrre transitori fenomeni tossici e in dose da 6 a 7 volte maggiore per produrre la morte dell'animale in esperimento.

Esperienze in vitro. — Nell'eseguire queste ricerche mi sono sforzato di mettermi nelle migliori condizioni di esperimento onde evitare difetti di tecnica ed errori di interpretazione. A tale scopo non solo moltiplicai le esperienze di controllo, ma, tenendo conto di possibili differenze individuali nel modo di reagire dei singoli animali, curai che tanto il siero immune quanto il siero normale di controllo usati per le singole esperienze provenissero dall'identico animale. A questo intento scelsi un gruppo di cavie adulte assai robuste, di peso variabile da 400 a 600 grammi e praticai a ciascuna di esse un salasso di 5 cmc. circa. Ottenuti dai singoli campioni di sangue i rispettivi sieri, questi vennero inattivati, conservati in ghiacciaia e adoperati poi per le esperienze di controllo.

Nessuno degli animali ebbe a soffrire pel prelevamento di sangue e dopo otto giorni cominciai ad immunizzarli con sostanza cerebrale di cane secondo la tecnica già precedentemente descritta. Tutte le cavie ricevettero in peritoneo quattro iniezioni di sostanza cerebrale di cane, a distanza di otto giorni una dall'altra, e dopo una settimana dall'ultima iniezione vennero salassate a morte ad eccezione di tre che morirono durante il periodo dell'immunizzazione: una il giorno dopo la 3ª iniezione e due la notte seguente la 4ª. Le cavie, come risulta dalla seguente tabella, nella quale riassumo le singole operazioni eseguite, subirono apprezzabile diminuzione di peso.

Animali in esperimento	Pesi successivi degli animali in esperimento					Sorte dell'animale
	6 giugno (salasso)	11 giugno (1ª iniez.)	18 giugno (2ª iniez.)	25 giugno (3ª iniez.)	1 luglio (4ª iniez.)	
	grammi	grammi	grammi	grammi	grammi	
Cavia N. 566	515	500	495	495	385	muore il 1° luglio
» » 567	650	670	645	590	490	uccisa il 7 luglio
» » 568	540	540	535	505	490	» » »
» » 569	620	595	530	495	—	muore il 26 giugno
» » 570	460	470	440	430	410	uccisa il 7 luglio
» » 571	450	435	425	440	410	» » »
» » 572	500	495	495	475	480	» » »
» » 573	470	465	430	445	445	» » »
» » 575	410	405	400	390	385	muore il 1° luglio
» » 576	420	425	460	435	420	uccisa il 7 luglio
» » 577	610	625	635	590	580	» » »
» » 578	620	635	630	625	540	» » »

La maggior parte degli autori che si sono occupati dell'argomento hanno riconosciuto che i sieri citotossici sono in generale dotati anche di potere emolitico per i globuli rossi della specie animale verso cui il siero esplica la propria azione. Soltanto i sieri preparati iniettando nell'animale eterogeneo, anzichè le emulsioni di organi, i nucleoproteidi degli organi stessi, sarebbero privi di emolisine (Armand Delille, Rossi ed altri).

La eventuale proprietà emolitica dei sieri citotossici viene spiegata sia colla presenza, nelle emulsioni di organo, di emazie le quali, per quanto in piccola quantità, possono agire da antigene e provocare la formazione di anticorpi specifici, sia colla facoltà che hanno le cellule degli organi inoculati di promuovere, anche indipendentemente dal sangue ad esse commisto, la formazione di anticorpi emolitici.

Ho creduto opportuno saggiare colla maggiore precisione possibile il potere emolitico, pei globuli di cane, del siero da me usato, onde rendermi conto se e in quale misura la tossicità del siero stesso, chiaramente dimostrata in vivo, poteva essere riferita alla presenza in esso di emolisine.

I risultati delle mie ricerche, fedelmente riprodotti nella Tabella I presentano notevole interesse perchè dimostrano che il siero di sangue delle cavie adulte normali è dotato di potere emolitico, per quanto in grado non molto elevato, per le emazie di cane e che tale potere emolitico viene esaltato solo in misura minima in seguito alla iniezione nella cavia di sostanza cerebrale di cane.

Infatti di 9 cavie prese in esame prima dell'immunizzazione, 7 hanno dato sieri capaci di emolizzare completamente o quasi completamente alla dose di cmc. 0.2 cmc. 1 di sospensione al 5 % di globuli rossi di cane, una ha dato siero dotato di scarsissimo potere emolitico ed una, quella n. 576, fornì siero che non potè essere utilizzato in seguito ad un incidente di laboratorio. Per contro i sieri prelevati dagli stessi animali dopo l'immunizzazione presentarono un valore emolitico per le emazie di cane che, sebbene leggermente aumentato, non raggiunse mai il titolo di 1/10.

Ora se si tiene conto da un lato di questi dati, e dall'altro della nessuna azione tossica dimostrata dal siero di cavia adulta normale, anche se iniettata in dose elevata direttamente nel cervello (v. Esperienza III), si è autorizzati a concludere, non senza fondamento, che l'azione del siero neurotossico non può essere messa in rapporto alcuno colla presenza in esso di scarsa quantità di emolisine.

Altre ricerche mi parve logico e necessario di eseguire onde stabilire se nel siero neurotossico fossero contenuti anticorpi specifici dimostrabili colle più delicate reazioni immunitarie in vitro. Mi servii a tale scopo della precipitazione e della deviazione del complemento. Seguendo la tecnica comunemente usata per simili prove saggiai il potere precipitante del siero neurotossico verso il siero di cane e con numerose indagini, di cui più sotto ho riprodotti i protocolli, ricercai se il siero neurotossico avesse la proprietà di fissare il complemento in presenza, rispettivamente, di siero di cane e di estratto di cervello di cane dei quali prima era stato accuratamente determinato il valore anticomplementare. L'estratto venne preparato, seguendo il procedimento più comunemente adoperato, mescolando, colle necessarie cautele per mantenere la sterilità, sostanza cerebrale di cane accuratamente lavata e triturata con soluzione di cloruro di sodio al 0,85 % nella proporzione di 1 a 5, mettendo la miscela prima per 2 ore in termostato a 37° e poscia per 24 in agitatore e infine filtrando. Tutte le esperienze eseguite diedero risultato completamente negativo.

TABELLA I.

Sieri immuni.

Siero cavia N. 567	cc	0.2	0.1	0.05	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 568	»	—	—	—	0.2	0.1	0.05	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 570	»	—	—	—	—	—	—	0.2	0.1	0.05	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 571	»	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.2	0.1	0.05	—	—	—	—	—
» » » 572	»	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.2	0.1	0.05	—	—
Complemento	»	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	—
Globuli cane 5 %	»	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Soluz. fisiol. 0.85 %	»	0.7	0.8	0.85	0.7	0.8	0.85	0.7	0.8	0 85	0.7	0.8	0.85	0.7	0.8	0.85	0.9	1
Emolisi		completa	quasi compl.	forte	quasi compl.	forte	forte	forte	debole	debole	completa	quasi compl.	quasi compl.	debole	0	0	0	0

Sieri controlli.

Siero cavia N. 567	cc	0.2	0.1	0.05	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 568	»	—	—	—	0.2	0.1	0.05	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 570	»	—	—	—	—	—	—	0.2	0.1	0.05	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 571	»	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.2	0.1	0.05	—	—	—	—	—
» » » 572	»	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.2	0.1	0.05	—	—
Complemento	»	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	—
Globuli cane 5 %	»	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Soluz. fisiol. 0.85 %	»	0.7	0.8	0.85	0.7	0.8	0.85	0.7	0.8	0.85	0.7	0.8	0.85	0.7	0.8	0.85	0.9	1
Emolisi		completa	debole	tracce	quasi compl.	debole	tracce	completa	debole	debole	completa	debole	debole	quasi compl.	tracce	tracce	0	0

Segue TABELLA I.

Sieri immuni.

Siero cavia N. 573 . . .	cc.	0.2	0.1	0.05	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 576 . . .	»	—	—	—	0.2	0.1	0.05	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 577 . . .	»	—	—	—	—	—	—	0.2	0.1	0.05	—	—	—	—	—
» » » 578 . . .	»	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.2	0.1	0.05	—	—
Complemento	»	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	—
Globuli cane 5 %	»	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Soluz. fisiol. 0.85 % . . .	»	0.7	0.8	0.85	0.7	0.8	0.85	0.7	0.8	0.85	0.7	0.8	0.85	0.9	1
Emolisi		completa	quasi compl.	forte	completa	quasi compl.	forte	completa	forte	forte	quasi compl.	forte	debole	0	0

Sieri controlli.

Siero cavia N. 573 . . .	cc.	0.2	0.1	0.05	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 576 . . .	»	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 577 . . .	»	—	—	—	—	—	—	0.2	0.1	0.05	—	—	—	—	—
» » » 578 . . .	»	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.2	0.1	0.05	—	—
Complemento	»	0.1	0.1	0.1	—	—	—	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	—
Globuli cane 5 %	»	1	1	1	—	—	—	1	1	1	1	1	1	1	1
Soluz. fisiol. 0.85 % . . .	»	0.7	0.8	0.85	—	—	—	0.7	0.8	0.85	0.7	0.8	0.85	0.9	1
Emolisi		quasi compl.	forte	forte				forte	forte	tracce	quasi compl.	forte	debole	0	0

TABELLA II.

Sieri immuni.

Estratto cervello di cane . .	cc.	0.1	0.1	0.1	—	0.1	0.1	0.1	—	0.1	0.1	0.1	—	0.1	0.1	0.1	—	0.1
Siero cavia N. 573	»	0.05	0.1	0.2	0.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 576	»	—	—	—	—	0.05	0.1	0.2	0.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 577	»	—	—	—	—	—	—	—	—	0.05	0.1	0.2	0.2	—	—	—	—	—
» » » 578	»	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.05	0.1	0.2	0.2	—
Complemento	»	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Soluz. fisiol. 0.85 %	»	1.75	1.7	1.6	1.7	1.75	1.7	1.6	1.7	1.75	1.7	1.6	1.7	1.75	1.7	1.6	1.7	1.8
Globuli di bue sensibilizzati .	»	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Emolisi		fortissima	fortissima	fortissima	completa	quasi compl.	fortissima	fortissima	completa	fortissima	fortissima	fortissima	completa	forte	forte	forte	completa	completa

Sieri controlli.

Estratto cervello di cane . .	cc.	0.1	0.1	0.1	—	—	—	—	—	0.1	0.1	0.1	—	0.1	0.1	0 1	—	0.1
Siero cavia N. 573	»	0.05	0.1	0.2	0.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 576	»	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 577	»	—	—	—	—	—	—	—	—	0.05	0.1	0.2	0.2	—	—	—	—	—
» » » 578	»	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.05	0.1	0.2	0.2	—
Complemento	»	0.1	0.1	0.1	0.1	—	—	—	—	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Soluz. fisiol. 0.85 %	»	1.75	1.7	1.6	1.7	—	—	—	—	1.75	1.7	1.6	1.7	1.75	1.7	0.6	1.7	1.8
Globuli di bue sensibilizzati .	»	1	1	1	1	—	—	—	—	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Emolisi		completa	quasi compl.	fortissima	completa					completa	quasi compl.	quasi compl.	completa	completa	completa	quasi compl.	completa	completa

Segue TABELLA II.

Sieri immuni.

Estratto cervello di cane	cc.	0.01	0.1	0.1	—	0.1	0.1	0.1	—	0.1	0.1	0.1	—	0.1	0.1	0.1	—	0.1	0.1	0.1	—	0.1
Siero cavia N. 567	»	0.05	0.1	0.2	0.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 568	»	—	—	—	—	0.05	0 1	0.2	0.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 570	»	—	—	—	—	—	—	—	—	0.05	0.1	0.2	0.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 571	»	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.05	0.1	0.2	0.2	—	—	—	—	—
» » » 572	»	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.05	0.1	0.2	0.2	—
Complemento	»	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0 1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Soluz. fisiol. 0.85 %	»	1.75	1.7	1.6	1.7	1.75	1.7	1.6	1.7	1.75	1.7	1.6	1.7	1.75	1.7	1.6	1.7	1.75	1.7	1.6	1.7	1.8
Globuli di bue sensibilizzati	»	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Emolisi		completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa

Sieri controlli.

Estratto cervello di cane	cc.	0.1	0.1	0.1	—	0.1	0.1	0.1	—	0.1	0.1	0.1	—	0.1	0.1	0.1	—	0.1	0.1	0.1	—	0.1
Siero cavia N. 567	»	0.05	0.1	0.2	0.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 568	»	—	—	—	—	0.05	0.1	0.2	0.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 570	»	—	—	—	—	—	—	—	—	0.05	0.1	0.2	0.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 571	»	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.05	0.1	0.2	0.2	—	—	—	—	—
» » » 572	»	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0 05	0.1	0.2	0.2	—
Complemento	»	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Soluz. fisiol. 0.85 %	»	1.75	1.7	1.6	1.7	1.75	1.7	1.6	1.7	1.75	1.7	1.6	1.7	1.75	1.7	1.6	1.7	1.75	1.7	1.6	1.7	1.8
Globuli di bue sensibilizzati	»	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Emolisi		completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa

TABELLA III.

Sieri immuni.

Siero di cane inatt.	cc.	0.05	0.05	0.05	—	0.05	0.05	0.05	—	0.05	0.05	0.05	—	0.05	0.05	0.05	—	0.05
Siero cavia N. 573	»	0.05	0.1	0.2	0.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 576	»	—	—	—	—	0.05	0.1	0.2	0.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 577	»	—	—	—	—	—	—	—	—	0.05	0.1	0.2	0.2	—	—	—	—	—
» » » 578	»	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.05	0.1	0.2	0.2	—
Complemento	»	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Soluz. fisiol. 0.85 %	»	1.80	1.75	1.65	1.7	1.80	1.75	1.65	1.7	1.80	1.75	1.65	1.7	1.80	1.75	1.65	1.7	1.85
Globuli di bue sensibilizzati .	»	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Emolisi		forte	forte	forte	completa	forte	forte	forte	completa	fortissima	forte	forte	completa	forte	forte	forte	completa	completa

Sieri controlli.

Siero di cane inatt.	cc.	0.05	0.05	0.05	—	—	—	—	—	0.05	0.05	0.05	—	0.05	0.05	0.05	—	0.05
Siero cavia N. 573	»	0.05	0.1	0.2	0.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 576	»	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 577	»	—	—	—	—	—	—	—	—	0.05	0.1	0.2	0.2	—	—	—	—	—
» » » 578	»	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.05	0.1	0.2	0.2	—
Complemento	»	0.1	0.1	0.1	0.1	—	—	—	—	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Soluz. fisiol. 0.85 %	»	1.80	1.75	1.65	1.7	—	—	—	—	1.80	1.75	1.65	1.7	1.80	1.75	1.65	1.7	1.85
Globuli di bue sensibilizzati .	»	1	1	1	1	—	—	—	—	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Emolisi		quasi compl.	forte	forte	completa					fortissima	fortissima	forte	completa	quasi compl.	fortissima	fortissima	completa	completa

Segue TABELLA III.

Sieri immuni.

Siero di cane inatt.	cc.	0.05	0.05	0.05	—	0.05	0.05	0.05	—	0.05	0.05	0.05	—	0.05	0.05	0.05	—	0.05	0.05	0.05	—	0.05
Siero cavia N. 567	»	0.05	0.1	0.2	0.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 568	»	—	—	—	—	0.05	0.1	0.2	0.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 570	»	—	—	—	—	—	—	—	—	0.05	0.1	0.2	0.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 571	»	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.05	0.1	0.2	0.2	—	—	—	—	—
» » » 572	»	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.05	0.1	0.2	0.2	—
Complemento . .	»	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Soluz. fisiol. 0. 85%	»	1.80	1.75	1.65	1.7	1.80	1.75	1.65	1.7	1.80	1.75	1.65	1.7	1.80	1.75	1.65	1.7	1.80	1.75	1.65	1.7	1.85
Globuli di bue sensibilizzati	»	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Emolisi		quasi compl.	forte	forte	completa	completa	quasi compl.	quasi compl.	completa	completa	completa	quasi compl.	completa	quasi compl.	quasi compl.	quasi compl.	completa	completa	quasi compl.	quasi compl.	completa	completa

Sieri controlli.

Siero di cane inatt.	cc.	0.05	0.05	0.05	—	0.05	0.05	0.05	—	0.05	0.05	0.05	—	0.05	0.05	0.05	—	0.05	0.05	0.05	—	0.0
Siero cavia N. 567	»	0.05	0.1	0.2	0.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 568	»	—	—	—	—	0.05	0.1	0.2	0.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 570	»	—	—	—	—	—	—	—	—	0.05	0.1	0.2	0.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» » » 571	»	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.05	0.1	0.2	0.2	—	—	—	—	—
» » » 572	»	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.05	0.1	0.2	0.2	—
Complemento . .	»	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Soluz. fisiol. 0. 85%	»	1.80	1.75	1.65	1.7	1.80	1.75	1.65	1.7	1.80	1.75	1.65	1.7	1.80	1.75	1.65	1.7	1.80	1.75	1.65	1.7	1.85
Globuli di bue sensibilizzati	»	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Emolisi		quasi compl.	forte	forte	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	quasi compl.	forte	forte	completa	completa	completa	completa.	completa	completa

CONSIDERAZIONI SUL RISULTATO DELLE ESPERIENZE.

Brevi considerazioni basteranno ad illustrare i fatti messi in luce dalle numerose esperienze da me eseguite colle quali io, è bene ripeterlo, altro non mi sono proposto che di studiare parallelamente in vivo ed in vitro le proprietà di un siero citotossico capace di esercitare una costante, evidente ed energica azione nociva sull'organismo animale e di colmare in tal modo una lacuna esistente nella letteratura sull'interessante argomento.

Innanzi tutto è da osservare che il siero da me studiato, contrariamente a quanto hanno asserito parecchi degli autori che prima di me ne hanno fatto oggetto di esperimento, è capace di esplicare la propria azione tossica anche se iniettato per via endovenosa. Le esperienze XIX e XXII mi sembrano, a questo riguardo, sufficientemente probative ed io non so spiegarmi la differenza dei miei risultati in confronto di quelli ottenuti da ricercatori tanto autorevoli, se non avanzando l'ipotesi che i miei reperti siano dovuti alla freschezza del siero neurotossico adoperato, ed alle alte dosi iniettate, sempre inferiori però, a quantità di siero di cavia adulta normale pure iniettate direttamente nelle vene del cane e dimostratesi assolutamente innocue. (V. Esper. XXI).

In secondo luogo è da notare che il siero neurotossico non possiede una assoluta specificità per l'organo e che, anche se è inoculato in tessuti diversi dal nervoso, ad es., nel sottocutaneo, vi determina una pronta e vivace reazione locale. Il che non può non dare l'impressione che i sintomi gravi e la morte che seguono costantemente l'iniezione intracerebrale di siero neurotossico siano da mettersi in rapporto non tanto colla spiccata elettività del siero stesso per il sistema nervoso, quanto coll'importanza che, nell'economia dell'organismo animale, hanno il cervello e gli altri centri nervosi intracranici i quali, come si è visto, diventano sede, in seguito all'iniezione di siero, di un intenso processo infiammatorio. E tale impressione è rafforzata dal fatto che identica azione esplicano, quando siano direttamente introdotti nel cervello, anche il siero nefrotossico e quello epatotossico.

Infine è da rilevare che il siero neurotossico, anche se conservato in ghiacciaia con ogni cautela, perde rapidamente la propria attività.

Come si deve intendere il meccanismo d'azione del siero neurotossico? Non mi pare che a questa domanda si possa dare allo stato delle nostre conoscenze una precisa e definitiva risposta. La maggior parte degli autori che si sono occupati della questione tendono ad ammettere che i sieri citotossici contengano veri e propri anticorpi specifici, simili a quelli che si trovano nei sieri emolitici, capaci di fissarsi agli elementi cellulari degli organi rispettivi e di alterarli, in presenza di complemento, nel senso di una citolisi.

Una tale concezione del meccanismo d'azione dei sieri citotossici già nel 1900 sembrò trovare appoggio in alcune esperienze eseguite da Centanni e delle quali non si può diminuire l'importanza. Questo autore sarebbe riuscito a rendere innocuo il siero neurotossico — da lui preparato iniettando la pecora con cervello di coniglio — mescolandolo con sostanza nervosa di coniglio lascian-

dolo a contatto di essa per 24 ore, delle quali 3 in termostato e le rimanenti a temperatura ambiente, e separandolo poi nuovamente per mezzo della centrifugazione. Sarebbe inoltre riuscito, iniettando siero neurotossico nel coniglio, a provocare la formazione di un siero antineurotossico.

Più tardi, ma in tempi ormai non più recenti, alcuni autori che sperimentarono con un siero citotossico identico a quello da me usato si sforzarono di provare indirettamente la presenza in esso di anticorpi specifici tentando di dimostrare, con argomentazioni varie, che le proprietà del siero neurotossico, armonizzano perfettamente colle leggi generali dell'immunità e in modo particolare colla dottrina di Ehrlich (Armand Delille, Rossi). In fine non mancano ricerche eseguite in tempi da noi men lontani, ed intese a dimostrare in maniera diretta che nel siero di sangue di animali immunizzati con organi, oltre alle emolisine che, come si è detto più sopra, trovansi, se non sempre certo assai frequentemente nei sieri citotossici, esistono anticorpi capaci di fissarsi, in vitro, alle cellule degli organi usati per l'immunizzazione.

Ricorderò le principali:

Michaelis e Fleischmann, iniettarono nel peritoneo di alcuni conigli fegato di cavia e di topo accuratamente lavati ed ottennero un siero capace di deviare il complemento non solo in presenza di estratto di fegato, ma anche in presenza di estratto di globuli rossi e di estratto di rene e di milza. Ne conclusero che il siero da loro ottenuto conteneva anticorpi diretti entro le cellule, ma che tali anticorpi non erano specifici per i singoli organi.

Ad analoghe conclusioni giunsero Fleischmann e Davidsohn iniettando organi di cavia nel coniglio e saggiando la specificità del siero per mezzo della fissazione del complemento. Essi trovarono inoltre che in seguito ad iniezioni di siero di cavia si formano nel coniglio anticorpi strettamente specifici pel coniglio (precipitine) e solo scarsi anticorpi diretti contro gli organi. Anche Michailow trovò che iniezioni di cervello, rene e fegato di ratto nel coniglio, producono anticorpi che egli riuscì a mettere in evidenza per mezzo della deviazione del complemento. Per tale reazione usò come antigene tanto estratti acquosi che estratti alcoolici ed ebbe i migliori risultati con questi ultimi, specialmente coll'estratto di rene. I sieri studiati non presentavano stretta specificità per gli organi: tale specificità, secondo Michailow, poteva essere accentuata rinnovando le iniezioni o prolungando il periodo di immunizzazione.

Halpern riuscì a provocare nel cane la formazione di anticorpi contro il rene, il fegato, il testicolo e la milza e a metterli in evidenza colla deviazione del complemento. Detti anticorpi non erano specifici per gli organi nè per la specie, e con essi erano presenti nei sieri emoagglutinine pel sangue umano.

Spät trattando dei conigli con leucociti di cavia ottenne un siero immune che agglutinava i leucociti, dava con essi la deviazione del complemento e li alterava, in vitro, nel senso di una citolisi. Questi sieri immuni erano però non specifici per gli organi dando uguali reazioni immunitarie con altri elementi cellulari della cavia e non specifici per la specie contenendo emolisine pei globuli di montone che potevano essere fissati tanto dai globuli di montone come dai leucociti della cavia.

... E altri lavori potrei citare, simili per procedimenti tecnici e per conclusioni a quelli che son venuto esponendo, che per amore di brevità ometto di riassumere.

Non posso invece passare sotto silenzio i tentativi fatti per riconnettere i problemi relativi ai sieri citotossici a quelli che si riferiscono alla anafilassi, sebbene le ricerche eseguite a tale scopo nessuna luce abbiano diffuso nella oscurità che ancora avvolge l'essenza dei fenomeni anafilattici e per nulla abbiano chiarito il meccanismo d'azione dei sieri citotossici.

Dungern ed Hirschfeld, inoculando del testicolo a conigli trattati con lo stesso organo notarono una reazione allergica locale che raggiungeva il massimo di intensità dopo due ore. La reazione aveva carattere di specificità per l'organo e non per la specie.

Hermann Pfeiffer ha messo in evidenza reazioni anafilattiche specifiche per gli organi rivelate da modificazioni della temperatura.

Okhubo, per contro, sostiene che cogli estratti di organi, purchè questi siano accuratamente lavati, non si possono sensibilizzare gli animali.

Rossi, iniettando nel cane emulsione di cervello dello stesso animale, servendosi quindi di un isoantigene, riuscì a provocare nell'organismo iniettato dei fenomeni allergici messi in evidenza da nuove proprietà acquistate dal siero di sangue. Tali proprietà consistono nella capacità di impedire l'azione emolitica di sieri immuni di coniglio verso i globuli rossi di montone, nel potere precipitante verso l'antigene usato per l'immunizzazione, nella capacità di esercitare un'azione tossica da ascriversi, verosimilmente, a speciali neurotossine. Tuttavia è da osservare che queste proprietà del siero non sono fra loro in rapporto costante in quanto che l'ultima di esse può mancare totalmente oppure può esistere in misura scarsissima in confronto delle altre.

Tutte queste ricerche però, eseguite in diverse condizioni sperimentali, con sieri di cui non sempre si era preventivamente saggiato l'azione tossica, non hanno portato a risultati netti e conclusivi da cui trarre deduzioni sicure, e se hanno posto in luce fatti interessanti e di non trascurabile importanza dottrinale non hanno fornito, a mio giudizio, elementi sufficienti per ammettere un diretto rapporto fra l'azione dei sieri citotossici nel vivo ed il loro contenuto in anticorpi specifici. L'inesistenza di un tale rapporto, almeno nei riguardi del siero neurotossico, è chiaramente dimostrata dalle mie esperienze (i cui risultati già vennero in parte comunicati al Congresso della Società Italiana di Medicina tenutosi in Roma nel 1912), le quali provano che il siero neurotossico può esercitare energica azione e persino la morte dell'animale, anche quando non sia possibile dimostrare in esso la presenza di anticorpi specifici.

A questo proposito è bene ricordare che fino dal 1907 Rossi, nelle lucide considerazioni esposte nel suo primo lavoro sull'argomento, aveva notato come fosse difficile riferire tutti i fenomeni messi in luce colle esperienze in vivo ed una semplice reazione immunitaria fra antigene ambocettore e complemento. Egli trovava infatti di non facile interpretazione il modo di comportarsi del siero neurotossico che conservava la tossicità se riscaldato a 55° e la perdeva se abbandonato a sè per alcuni giorni mentre nell'un caso e nell'altro era lo-

gico ammettere, in base alle leggi generali della immunità, che il siero avesse subìto la medesima alterazione, fosse stato cioè privato della parte più labile, vale a dire del complemento.

Inoltre, come si è accennato più sopra, ulteriori ricerche dello stesso autore hanno dimostrato che fra i fenomeni allergici che possono verificarsi nel cane in seguito all'iniezione di cervello di cane o di nucleoproteide con esso preparato, e la tossicità del siero dello stesso animale, non corre alcun rapporto diretto. Già dai risultati di queste ricerche, ormai non più recenti, si era portati ad ammettere che la tossicità del siero neurotossico non fosse legata alla presenza in esso di anticorpi specifici.

Grande importanza hanno in relazione all'argomento di cui ci occupiamo le numerose ricerche di Friedberger e della sua scuola sulla cosidetta anafilatossina. Come è noto questo autore ed i suoi collaboratori hanno dimostrato che se si iniettano albumine eterogenee in un animale, il siero di questo acquista proprietà tossiche per cui se viene introdotto per via endovenosa in un altro animale, anche della stessa specie, vi provoca fenomeni del tutto simili a quelli che caratterizzano lo shock anafilattico. La tossicità del siero non è quantitativamente in rapporto alla quantità di anticorpi in esso contenuti (potere precipitante, emolitico, ecc.), ma sarebbe dovuta, secondo l'ipotesi avanzata da Friedberger e successivamente sostenuta con una lunga serie di argomentazioni e di esperienze in vivo ed in vitro, ad un veleno che si formerebbe in seguito alla disintegrazione delle albumine iniettate ed al quale venne assegnato il nome di anafilatossina. Particolarmente interessanti sono per noi le ricerche di Friedberger e Goretti: essi hanno sperimentato iniettando i conigli con estratti di organi (muscoli di tartaruga, ecc.) e saggiando poi la tossicità dei sieri immuni sulle cavie, e, a conferma delle precedenti ricerche di Friedberger, hanno sostenuto che la tossicità dei sieri da loro studiati non era in rapporto alla quantità di anticorpi in essi contenuti, ma ai prodotti derivati dalla disgregazione dell'antigene: e ciò contrariamente all'opinione di Deutsch il quale voleva spiegare la tossicità dei sieri immuni con mutamenti intervenuti nello stato fisico-chimico dei sieri stessi. È da notare però — e lo stesso Friedberger ne tiene conto nel disporre le esperienze — che anche il siero normale di coniglio è dotato di potere tossico discretamente elevato per la cavia. Una dissertazione sulla dottrina di Friedberger che se ha incontrato molti fautori è stata pure molto combattuta e, anche di recente, con serie argomentazioni dal Bordet, non troverebbe qui sede opportuna. Mi limiterò ad affermare che esperienze da me eseguite non permettono di attribuire l'azione del siero neurotossico ad un veleno anafilattico nel senso di Friedberger, eventualmente in esso contenuto. Le cavie iniettate per via endovenosa con dosi anche elevate di siero neurotossico — la dose massima da me usata fu di cmc. 4 per una cavia di gr. 300 — non hanno presentato alcun fenomeno morboso.

Riassumendo quanto son venuto fin qui esponendo, credo di poter formulare le seguenti

CONCLUSIONI.

1° Se si praticano ripetutamente iniezioni di sostanza cerebrale di cane nel peritoneo delle cavie il siero di sangue di queste diventa tossico pel cane, e introdotto in questo animale per via intracerebrale ne determina costantemente la morte.

2° Identiche proprietà tossiche pel cane acquista il siero delle cavie iniettate per via peritoneale rispettivamente con fegato o con rene di cane.

3° Il siero cosidetto neurotossico non è specifico pel sistema nervoso. Esso, quando venga iniettato nel sottocutaneo vi determina una pronta ed intensa reazione locale. Esso, inoltre, contrariamente a quanto hanno asserito precedenti autori, produce nel cane gravi fenomeni tossici e la morte dell'animale anche quando venga iniettato per via endovenosa.

4° Il siero cosidetto neurotossico non perde il potere tossico se viene, ancora fresco, riscaldato per mezz'ora a 55°. Esso invece abbandonato a sè perde in pochi giorni le proprie attività anche se viene conservato con ogni cautela in ghiacciaia.

5° La tossicità del siero cosidetto neurotossico non è dovuta alla eventuale presenza in esso di anticorpi emolitici.

6° La tossicità del siero cosidetto neurotossico non è in rapporto colla presenza in esso di anticorpi specifici per gli organi dimostrabili colla precipitazione o colla deviazione del complemento.

7° La tossicità del siero cosidetto neurotossico non è dovuta alla presenza in esso di una anafilatossina nel senso di Friedberger.

NOTE BIBLIOGRAFICHE.

ARMAND DELILLE. *Contribution à l'étude des sérums neurotoxiques et des lésions qu'ils provoquent.* Annales de l'Instit. Pasteur, 1900, tome XX, p. 338.

ARMAND DELILLE et E. LEENHARDT. *Sur la spécificité des sérums cytotoxiques.* C. R. Soc. Biol., 1907, tome 42, n. 1, p. 31.

ASCOLI G. e FIGARI F. *Ueber Nephrolysine.* Berl. klin. Woch., 1902, n. 24, p. 560, e n. 27, pag. 634.

BARONCINI L. e GIACOMETTI M. *Ricerche sul siero neurotossico.* Nuovo Raccoglitore medico, 1903, fasc. XI e XII.

BIERRY H. et MAYER A. *Sur l'action du sang rendu hépatoxique par injections intrapéritonéales de nucléoprotéides du foie.* C. R. de l'Académie des Sciences, 20 juin 1904.

ID. ID. *Métabolisme du lactose chez les chiens ayant réçu des injections de sang hépatotoxique.* C. R. Soc. Biol., 23 juillet 1904, p. 178 e 180.

ID. ID. *Métabolisme du saccharose chez les chiens ayant reçu des injéctions de sang hépatotoxique.* C. R. Soc. Biol., 23 juillet 1904, p. 178 e 180.

BIERRY H. et PETIT A. *Sur le pouvoir cytotoxique de certains sérums, consécutif à l'injéctions de nucléoprotéïdes.* C. R. Soc. Biol., 1903, tome LV, p. 476 e 1904, tome LVI, pag. 238.

BOERI G. *Sul siero neurotossico.* Gazz. degli Osped. e delle Cliniche, 1902, n. 126 e 138; Riforma med., 1902, n. 38.

ID. *Sulla pretesa tossicità dei sieri citotossici.* Nuova Rivista Clin. Terap., 1902, a. 5, n. 11.

CENTANNI E. *Il neuro siero; siero distruttivo e siero protettivo pel sistema nervoso.* Riforma med., 1900, vol. 4, p. 347.
ID. *La citoprecipitina e il suo valore diagnostico.* Riforma med., 1902.
ID. *Ueber die Autozytopräzipitine. 2° Abteilung, Untersuchung ueber ein Hepatopräzipitin bei Distomatose.* Zentralbl. f. Bakt., 1907, Bd. XLIII, H. 5, u. 6.
ID. *Effetto aggressinico dei metanticorpi citotossici.* Giorn. Acc. med. Milano, 18 marzo 1918.
CENTANNI E. e RAVENNA P. *Su un siero cardiotossico.* Acc. med., Ferrara, 27 giugno 1902.
DEUTSCH. *Anthepatisches Serum.* Orvosi Hetilap, 1900, citato da FLEISCHMANN e DAVIDSOHN in: Folia Serologica, 1908, Bd. I, p. 192.
DELEZENNE C. *Sérums névrotoxiques.* Annales de l'Instit. Pasteur, 1900, p. 686.
ID. *Sérum antihépatique.* C. R. de l'Acad. des Sciences, 2 avril 1900, t. CXXXI.
V. DUNGERN. *Spezifische Immunserum gegen Epithel.* Münch. med. Woch., 1899, n. 38, pag. 1228.
V. DUNGERN und HIRSCHFELD. *Ueber lokale allergetische Reaktionen gegenüber artfrendem, artgleichen und individumgleichem Hodengewebe nach speziphischer Vorbehandlung und bei trächtigen Tieren.* Zeitschr. f. Immunitätsforschung, 1910, Bd. 4, H. 3.
ID. ID. *Ueber die Giftigkeit des Blutes nach der Injektion protoplasmatischer Substanzen und während der Schwangerschaft und ueber passive Allergie gegenüber Hodensubstanzen.* Zeitschr. f. Imm., 1911, Bd. VIII, H. 3.
ENRIQUEZ E. et SICARD A. *Sérums névrotoxiques.* C. R. Soc. Biol., 1900.
FLEISCHMANN und DAVIDSOHN. *Ueber Zytotxine.* Folia Serologica, 1908, Bd. I, H. 3, p. 173.
FORSNER. *Ueber die Möglichkeit, isolierte Eiweisskörper bzw. eiweisshaltige Flüssigkeiten, welche aus einem und demselben Organismus stammen, durch die Präzipitinreaktion zu differenzieren.* Münch. med. Wochen., 1905, n. 19.
FRIEDBERGER. T. und BURCKARDT J. L. *Weitere Untersuchungen ueber Eiweissanaphylaxie, V. Mitteilung. Giebt es eine passive Uebertragung der meerschweinchenanaphylaxie im präanaphylaktischen Stadium des aktiv präparierten Tieres?* Zeitsch. f. Imm. 1909, Bd. IV, H. 5, p. 690.
FRIEDBERGER e CASTELLI G. *Ueber Anaphylaxie. VI Mitteilung. Weiteres ueber die Antiserumanaphylaxie.* Zeitsch. f. Imm. 1910, Bd. VI, H. 1, p. 179.
FRIEDBERGER und VALLARDI C. *Ueber anaphylaxie. VIII Mitteilung. Die quantitative Beziehungen bei der Anaphylatoxinbildung.* Zeitschr f. Imm. 1910, Bd. VIII, H. 1-2, p. 94.
FRIEDBERGER und GORETTI. *Weiteres ueber das Wesen der primären antiserumgiftigkeit.* Zeitsch. f. Imm. 1914, Bd. XXI, H. 1-5, p. 91.
GRÄFENBERG E. und THIES J. *Die geschlechtsspeziphische Giftigkeit des Hoden Antiserum.* Zeitsch. f. Imm. 1912, Bd. XII.
HALPERN J. *Experimentelle Studien ueber Antikörperbildung gegen Gewebe des eigenen Organismus.* Zeitsch. f. Imm. 1911, Bd. XI, H. 5.
HULOT L. et RAMOND F. *Dégénérescences expérimentelles du foie et des reins d'origine cytolytique.* C. R. Soc. Biol., 1901.
LESLIE C. *Influence de la spermatoxine sur la reprodution.* C. R. de l'Acad. des Sciences, 1901, tome CXXXIII, n. 25, p. 544.
LINDEMANN W. *Sur le mode d'action de certains poison rénaux.* Annales de l'Instit. Pasteur, 1900, tome XIV.
ID. *Die Zytolysine als Ursache der toxischen Nephritiden.* Zentralbl. f. Allgem. Pathol., 1901, Bd. II.
LONDON e C. *Der gegenwärtige Stand der Lehre von den Zytolysinen und die zytolytische Theorie der Immunität.* Zentralblatt f. Bakt., 1902, Bd. XXXII, H. I, p. 8, e H. 2, pag. 147.
ID. *Contribution à l'étude des spermolysines.* Archiv. des Sciences biologiques. St. Petersbourg, 1902, vol. IX, n. 1 e 2.
MARCORA F. *Sul significato e sul meccanismo d'azione dei sieri neurotossici.* Lavori dei Congressi italiani di Medicina interna, 1912, p. 504.
METALNIKOFF J. *Etudes sur la spermatoxine.* Annales de l'Instit. Pasteur, 1900, tome XIV.
METALNIKOFF e STRELNIKOW. *Sur l'origine des spermatoxines.* Zeitschr. f. Imm. 1913, Bd. XVIII, H. 2.
METCHNIKOFF E. *Etudes sur la résorption des cellules.* Annales de l'Institut Pasteur, 1899, tome XIII.
ID. *Sur la spermatoxine et l'antispermatoxine.* Annales de l'Instit. Pasteur, 1900, tome XIV.
ID. *Sur les cytotoxines.* Annales de l'Instit. Pasteur, 1900, tome XIV.
ID. *Les cytotoxines.* Revue générale des Sciences, 1901.

MICHAELIS L. und FLEISCHMANN P. *Ueber die Erzeuguisse von Antikörper durch jniection artfremder Leberzellen.* Zeitsch. f. klin. Mediz., Bd. LVIII, H. 5 und 6.
MOXTER. *Ueber ein spezifisches Immunserum gegen Spermatozoon.* Deutsche med. Woch., 1900, n. 4, p. 61.
MICHAILOW S. *Zur Frage der Zytolysine.* Folia Serologica, 1910, Bd. IV, H. 1.
NEFEDIEFF N. *Sérum néphrotoxique.* Annales de l'Instit. Pasteur, 1901, tome XV.
OKKUBO S. *De l'anaphylaxie par des extraits d'organes.* Zeitschr. f. Imm., 1910.
PEARCE R. M. *An experimental study of nephrotoxins.* Univ. of Pensylvania Med., 1903, n. 6.
ID. *Concerning the specificity of the somatogenetic cytotoxin.* Journ. of. med. research., vol. XII, july 1904.
PEARCE R. M. and JACKSON. *Production of cytotoxic sera bei the injection of nucleoproteid.* Journ. of. med. Infections Diseases, 1906, vol. III.
PFEIFFER H. *Zur Organspezifizität der Ueberemphindlichkeit.* Zeitsch. f. Imm. 1911, Bd. VIII, n. 3.
PIRONE. *Des neurolysines.* Archives Russes des Sciences biol., t. X, 1903.
RAVENNA E. *Osservazioni intorno ai sieri citotossici con speciale riguardo al neurosiero.* Riforma med., 1902, vol. 2, n. 36, p. 422.
REHNS. *Sur une immuncytolisine atoxique.* C. R. Soc. de Biol., 1904, t. LVIII, p. 63.
ROSSI O. *Contributo allo studio dei «Sieri neurotossici» e delle lesioni da essi provocate nel sistema nervoso. Siero isoneurotossico.* Rivista di patol. nerv. e ment., 1907, vol. XII, fasc 9, p. 417.
ID. Journal f. Psycologie und Neurologie, 1909, Bd. 14, Heft 5-6
ID. *Allergieerscheinungen durch Isoantigen verursacht isoneurotoxische Serum.* Zeitsch. f. Imm., 1911.
ROSSLE. *Fortschritte der Zytotoxinforschung-Lubarsch-Ostertag.* Ergebnisse, 1910, XIII Jahr., H. 2, p. 124.
SARTIRANA S. *Sulla preparazione e sulle proprietà di alcuni sieri citotossici.* I Congresso delle Soc. Ital. di Patologia, Torino, 1902.
ID. *Nuovo contributo alla conoscenza dei sieri citotossici.* Gazz. degli Osped., 1904, n. 43.
SPÄT W. *Untersuchungen ueber ein Leucocytenimmunserum.* Zeitsch. f. Imm., 1914, Bd. XXI, n. 6.

II.

LABORATORIO DELLA FONDAZIONE LUIGI SPIEGLER (VIENNA 8°).
(Prof. dott. SIGMUND FRÄNKEL)

L'influenza della pressione sulla velocità di reazione dei fermenti pepsina, tripsina e diastasi [1]

per il dott. GINO MELDOLESI, assistente nella R. Clinica Medica di Roma
(Prof. dott. VITTORIO ASCOLI).

La legge di van-t'Hoff stabilisce che la velocità di una reazione chimica è funzione della temperatura ambiente, la quale, per progressivi aumenti, determina accelerazioni che sono proporzionali a coefficienti di valore diverso per temperature diverse: mentre per ogni 10° gradi di aumento il coefficiente di accelerazione, nell'intervallo fra 0° e 10° gradi, è uguale al 292 %; nell'intervallo fra 310° e 512° scende al 120 %, per salire al 600 % a temperature di molto inferiori allo 0°. In generale si può ammettere, per 10° gradi, un quoziente medio approssimativo, che oscilla fra il 200 e il 300 %.

Questa legge ha avuto la riprova sperimentale nelle più svariate reazioni chimiche, per esempio nella reazione dello joduro di metile sull'etilato sodico, dell'acido monocloroacetico sulla soda caustica, nell'ossidazione del solfato ferroso con clorato di potassio, nell'inversione dello zucchero di canna, nella produzione dell'acido cloridrico libero dal mono, bi e trimetilencloridrato e dall'α bicloridrina (van-t'Hoff 5).

Così pure nelle reazioni enzimatiche; in queste però, solo entro determinati limiti e secondo speciali modalità. L'accelerazione si verifica soltanto quando la temperatura non raggiunga valori che provochino alterazioni nella struttura dei fermenti e ne alterino, di conseguenza, le attività funzionali.

I fermenti sono sostanze termolabili: esiste per essi una temperatura *optimum,* alla quale lo svolgersi delle loro attività si compie nelle condizioni migliori e con gli effetti più rapidi e più notevoli. Questa temperatura *optimum* è diversa per i diversi fermenti e, generalmente, è di poco inferiore a quella alla quale iniziano le alterazioni funzionali. Il fermento più termoresi-

(1) I risultati delle presenti esperienze furono comunicati alla R. Accademia Medica di Roma nella seduta del 27 febbraio 1921.

stente è la diastasi, la quale però non può oltrepassare i 55 gradi senza venir danneggiata.

La legge di van-t'Hoff si estende anche alla fisiologia delle piante e degli animali.

La quantità di acido carbonico espirata da una pianta nella unità di tempo aumenta con l'elevarsi della temperatura ambiente. Un aumento di 10 gradi di temperatura determina un'espirazione maggiore del 244 % nel lupino, del 245 % nella siringa, del 246 % nel grano. Questo fra 0° e 25° gradi: fra i 25° e i 50 gradi, il coefficiente di accelerazione diminuisce; oltre i 50° si annulla (Clausen 2).

Altrettanto si dica per la respirazione delle rane e dei conigli, per la fermentazione e per l'accrescimento del lievito di birra, per la funzione della clorofilla, per la divisione e per la segmentazione delle uova fecondate, per la attività cardiaca, per il ritmo di contrazione dei muscoli lisci, per la velocità di propagazione dello stimolo nervoso (Kanitz 3).

Così pure per il potere venefico di alcuni preparati organici: un aumento di 10° gradi di temperatura è sufficiente a triplicarne la tossicità.

Alla legge di van-t'Hoff è annesso un corollario: « La velocità di una reazione chimica può venir modificata da variazioni nella pressione ambiente ».

Questo corollario non da tutti viene accettato: le opinioni degli autori e i risultati sperimentali sono diversi e talora discordi; non tutti concludono a ritenere che la pressione intervenga, a simiglianza della temperatura, nello svolgersi di una reazione. Però esistono fatti, dei quali è difficile oppugnare o negare la validità, e per i quali si deve ammettere anche per la pressione un'azione acceleratrice.

Reicher (4) ha trovato che una pressione di 16 atmosfere, alla temperatura di 92°.2, è sufficiente a determinare la trasformazione dello zolfo monosimmetrico in rombico, mentre, a pressione normale, la medesima temperatura produce la trasformazione in senso inverso.

Spring (6) e van-t'Hoff (5) hanno osservato che la scissione dell'acetato di rame e di calcio si compie, alla pressione atmosferica, a 77° gradi, mentre alla pressione di 6000 atmosfere avviene già a 44° gradi. Spring (6) ha ottenuto composti dello zolfo e dell'arsenico con diversi metalli, ricorrendo ad alte pressioni. Meyer (7) ha avuto reazioni affatto nuove, servendosi di pressioni elevate e improvvise.

D'altro canto, studii di Berthélot e di Péan de St. Gilles (8) dimostrano che la velocità di eterificazione di un alcool per mezzo di un acido è del tutto indipendente dalla pressione alla quale il processo si svolge: così pure la velocità di fusione dell'acido dibromosuccinico a 100° (van-t'Hoff 5).

Indipendente dalla pressione sembra anche la velocità di inversione dello zucchero di canna per mezzo dell'acido cloridrico. Dell'argomento si sono occupati diversi autori, che hanno esperimentato a pressioni diverse. Röntgen (9) a 500 atmosfere; Berthélot e Péan de St. Gilles a 50 (8); van-t'Hoff (5) a 5 atmosfere. Röntgen afferma addirittura che un aumento di pressione determina un

rallentamento della reazione. Però queste deduzioni sono aspramente contraddette e criticate da van-t'Hoff (5); esse non sono giustificate dai risultati sperimentali. Ripetendo i calcoli delle costanti di inversione ottenute da Röntgen nelle esperienze a pressioni diverse, si trova che le differenze in meno, nelle reazioni a pressioni superiori all'atmosferica, rientrano nei limiti delle possibilità di errore e dipendono dall'imperfezione del metodo.

È assurdo pensare che un aumento di pressione diminuisca la velocità di inversione dello zucchero, quando la rapidità di essa è direttamente proporzionale allo stato di dissociazione elettrolitica dell'acido cloridrico, e gli studii di Tamman (10) dimostrano che la dissociazione di un acido forte o semiforte aumenta proporzionalmente alla pressione alla quale il liquido di reazione si trova sottoposto.

Controversa è pure l'influenza della pressione sullo svolgersi dei fenomeni fisiologici. Grandi divergenze di risultati, nei diversi sperimentatori. In verità l'argomento è stato poco studiato e poco accuratamente; poche esperienze, molti anni fa, in Francia.

In una serie di comunicazioni all'Académie des Sciences, P. Bert (11) comunica i risultati di esperienze sull'azione che i gas compressi esercitano sullo svolgersi dei fenomeni vitali, negli animali e nelle piante.

Una prima serie riguarda animali superiori (passeri, conigli, cani) messi in un ambiente di aria o di ossigeno, a pressione superiore all'atmosferica ordinaria. A una pressione di tre atmosfere e mezzo l'animale presenta accessi convulsivi, simili a quelli da avvelenamento per stricnina, accompagnati da diminuzione della temperatura corporea e seguiti in breve da morte. Secondo l'autore, questi fenomeni provengono dal fatto che, in un'atmosfera di aria così compressa, l'ossigeno si trova in una percentuale eccessiva, tanto che, oltre a combinarsi con l'emoglobina, si scioglie nel plasma, provocando fenomeni tossici, non appena sorpassi la concentrazione del 35 %. Il meccanismo di azione è simile a quello della stricnina: eccitazione diretta del midollo spinale e fenomeni convulsivi, ipereccitazione generale del sistema nervoso e morte dell'animale, sempre per azione diretta dell'ossigeno. Infatti gli stessi fenomeni si ripetono anche in ambienti di pressione inferiore, quando gli animali vengano immersi, invece che in un'atmosfera di aria, in un'atmosfera di ossigeno puro.

Certes (12) sottoponendo a pressioni di 300 e di 600 atmosfere le acque dolci e le acque marine, ha visto in breve la morte dei protozoi in esse contenuti, mentre i bacterii resistevano in vita, per quanto la loro attività si presentasse evidentemente ridotta.

Questa resistenza dei bacterii di fronte ad alte pressioni è negata da altre esperienze di Bert.

Questi, in una seduta dell'Académie des Sciences, presentava due vasi ermeticamente chiusi, nei quali, da 5 e da 20 giorni, dei pezzi di carne erano sottoposti a una pressione di aria, compressa rispettivamente a 23 e a 44 atmosfere. I vasi erano stati tenuti, per tutta la durata dell'esperienza, alla

temperatura ordinaria, eppure i pezzi di carne si erano mantenuti perfettamente inalterati, nè presentavano traccia di putrefazione. La pressione sembrava aver impedito lo sviluppo dei saprofiti.

Analoghi risultati otteneva l'autore esperimentando sul micoderma dell'aceto: la sua attività e lo sviluppo sospendevano già a una pressione di 5 atmosfere di ossigeno o di 10 atmosfere di aria.

Invece, secondo Certes e Cochin (13), il lievito di birra, sottoposto per parecchi giorni a pressioni di 300 e di 400 atmosfere, non perderebbe la capacità di digerire il glucosio, e di digerirlo con velocità normale. Gli autori non accennano nè alle cautele prese durante le esperienze per eliminare le cause di errore, nè al metodo impiegato per stabilire la velocità di reazione: sembra si siano affidati al solo controllo macroscopico.

Tali risultati sono alquanto discutibili: sembra davvero strano che pressioni così elevate non ledano, neppur minimamente, la vitalità di organismi vegetali, per quanto semplici.

Bert ha esteso la indagine ai fenomeni della germinazione, facendo crescere, con speciali accorgimenti, semi di diverse specie vegetali, in ambienti di pressione diversa. Le esperienze furono condotte su varii tuberi e su semi di orzo e di grano.

A pressione diminuita i fenomeni germinativi rallentano in modo evidente, non appena la pressione scenda a meno di 50 cm. di mercurio. La quantità di ossigeno, in una atmosfera così rarefatta, è insufficiente ai bisogni della vita. Di fatto, mentre per sospendere ogni attività germinativa bisogna diminuire la pressione di una atmosfera di aria fino a 12 cm. di mercurio se si tratta di tuberi, e a 6 cm. di mercurio se si tratta di orzo o di grano; la pressione minima compatibile con la germinazione scende a 4 cm. di mercurio, quando si esperimenti in un'atmosfera di ossigeno puro. In ogni caso, un'atmosfera rarefatta sospende, non sopprime l'attività dei semi: questi, riportati in un ambiente favorevole, sono ancora capaci di riprendere a germinare.

A pressione elevata il comportamento della germinazione è del tutto differente.

A 2 o 3 atmosfere si ha una evidente accelerazione: i semi, in ambiente compresso, sono più verdi e più rigogliosi di quelli cresciuti, per controllo, a pressione ordinaria.

Oltre questi valori di pressione, i fenomeni vitali rallentano, specialmente intorno alle 5 atmosfere. A 8 atmosfere si sospendono del tutto, senza però che intervengano, nella struttura dei semi, alterazioni profonde e permanenti tali da distruggerne le capacità vegetative. Queste vengono solo sospese. Invece una pressione di 10 atmosfere induce alterazioni gravi e permanenti di struttura, che aboliscono e distruggono ogni capacità vitale. È sufficiente una mezz'ora di permanenza a 10 atmosfere perchè i semi, anche riportati in condizioni favorevoli, perdano ogni attività germogliativa.

Bert ha esperimentato anche sui fermenti, o, per meglio dire, sui succhi digestivi animali: sulla saliva, sul succo pancreatico, sul succo gastrico, sulle diastasi animali, sull'emulsina, sull'invertina. Nelle comunicazioni all'Académie

des Sciences, l'autore non parla nè delle pressioni usate, nè dei metodi speciali per il controllo della velocità di reazione: sembra che, come Certes e Cochin, si sia limitato al controllo macroscopico. I risultati sono fra loro contradditorii. I fermenti, in ambienti di aria compressa, conservano, per un tempo quasi indefinito, le proprietà fermentative; in altre parole, la pressione sarebbe sufficiente a distruggere o, per lo meno, a inattivare gli antifermenti, capaci di digerire i fermenti stessi. D'altro canto, anche sotto pressione, le fermentazioni si compirebbero come normalmente, senza visibili differenze.

Esperienze così imprecise e controllate con metodi poco esatti non possono risolvere il problema se la pressione eserciti una influenza sulle reazioni enzimatiche, e se possa essere giustificato estendere ai fermenti il corollario alla legge di van-t'Hoff per aumenti e diminuzioni di pressione, sotto le riserve e le limitazioni analoghe a quelle che valgono per l'azione della temperatura. Visto che questa, entro dati limiti e secondo date modalità, interviene nello svolgersi di reazioni fermentative, con influenze simili a quelle che essa induce in tutte le reazioni chimiche; dato che, in queste, anche la pressione può essere un coefficiente di accelerazione, è logico pensare ad analogia di comportamento anche da parte dei fermenti di fronte a variazioni di pressione. Tale ipotesi può trovare appoggio in una serie di considerazioni di vario genere, e che verremo a mano a mano enumerando; considerazioni di ordine teorico e di ordine pratico, ricavate dalla fisico-chimica, dalla biochimica, dalla biologia, dalla fisiologia degli animali e delle piante, e specialmente dalla fisiologia dell'uomo.

Dobbiamo ammettere che un aumento di pressione favorisca lo stabilirsi di combinazioni chimiche, perchè, determinando un addensamento della materia, diminuisce la distanza fra molecola e molecola.

Questo fatto assume maggiore importanza nel caso di reazioni enzimatiche. Secondo l'ipotesi di Fodor (14), i fermenti sono molecole colloidali, molto voluminose: essi agiscono addensando alla loro superficie le sostanze da scindere e da sintetizzare; stabiliscono con esse stretti rapporti, cosicchè i fenomeni fermentativi si producono con maggiore intensità, essendo che si compiono su una enorme estensione di superficie.

Un aumento di pressione provocando una coartazione della materia, favorisce di per sè l'addensamento delle sostanze da fermentare alla superficie dei fermenti; diminuendo la distanza fra molecola e molecola, rende più facili, più intimi e più efficaci, fra fermento e sostrato, i rapporti, nei quali è l'essenza della fermentazione.

D'altro canto, le fermentazioni sono fenomeni, generalmente, in rapporto con la vita degli organismi, sia vegetali che animali. Una data pressione di ambiente è condizione indispensabile alla vita degli animali e delle piante. Per il fatto dell'adattamento all'ambiente, ogni categoria di animali o di piante vede, nelle condizioni abituali dell'ambiente, l'*optimum* per la vita e per i fenomeni che ad essa sono legati.

Per ogni categoria di esseri esiste un *optimum* di pressione (vita nella atmosfera ordinaria, vita sotterranea, vita negli abissi marini, ecc.). Le espe-

rienze di Bert e le osservazioni sulla vita a grandi altezze dimostrano che variazioni nella pressione dell'ambiente determinano disagi e squilibri nelle funzioni, nella vitalità, nel ricambio. Esistono limiti netti di pressione, ai quali si arresta, per una data categoria di esseri, la possibilità di vita. Per l'uomo e per gli animali superiori l'*optimum* di pressione è rappresentato dalla pressione ordinaria atmosferica: questo, solo per l'uomo preso nella sua unità di organismo; non però se di esso consideriamo ciascun organo e ciascuna cellula. La vita cellulare e gli scambi che la distinguono si esplicano in un ambiente la cui pressione è di gran lunga superiore alla pressione atmosferica. Nell'interno della cellula esiste una pressione, la cosiddetta « pressione cellulare centrale » (Höber 15), la quale è inversamente proporzionale al diametro della cellula, ed è misurata dalla tensione superficiale del protoplasma. Il valore di essa è difficile a determinarsi, tanto teoricamente che sperimentalmente: però tutti gli autori ammettono che essa sia di molto superiore all'atmosfera.

Oltre alla pressione centrale, nella cellula vivente dobbiamo considerare la pressione determinata dalla tensione dell'anidride carbonica, che si sviluppa nei processi di disintegrazione del protoplasma e che, nei fenomeni della cosiddetta « respirazione intima dei tessuti », passa dalla cellula al sangue venoso. Perchè questo passaggio possa effettuarsi bisogna che la tensione endocellulare sia superiore alla tensione dei gas del sangue. Di più, per lo scambio gasoso polmonare, la tensione dell'anidride carbonica negli alveoli deve essere superiore a quella dell'atmosfera.

Tutto questo dimostra che, nell'interno della cellula, deve esistere una tensione superiore all'atmosfera.

Alla pressione endocellulare corrisponde, nell'ambiente pericellulare, la pressione mantenuta dalla circolazione capillare. La sua determinazione è stata tentata da parecchi sperimentatori, fin dai tempi che seguirono alla scoperta del nostro Malpighi: tentativi frustrati dalla mancanza di un metodo adatto, comodo e preciso. Recenti studii di Krauss (16) e di Kylin (17) col mezzo della capillaroscopia, stabiliscono, per la pressione capillare dell'uomo, in condizioni normali, valori che oscillano fra i 90 e i 190 mm. di acqua in più alla pressione atmosferica ordinaria. Queste cifre trovano riscontro nella pressione alla quale fisiologicamente è sottoposto il liquido cefalo-rachidiano nello speco vertebrale. In casi patologici (ipertensione, specie da nefrite acuta e cronica) la pressione capillare può salire fino ai 700 mm. di acqua, che corrispondono, approssimativamente, a una pressione di 55 mm. di mercurio in più alla pressione ordinaria.

Ora, dato che le condizioni in cui la vita normalmente si svolge rappresentano l'*optimum* per il compiersi dei fenomeni biochimici ad essa inerenti e che da essa dipendono, tutti i fenomeni della vita endo e pericellulare devono trovare le condizioni più adatte in un ambiente di pressione superiore a quella atmosferica ordinaria. Così pure i fenomeni fermentativi che si svolgono nell'ambiente endo e pericellulare; per essi, nelle reazioni in vitro sperimentali, un aumento di pressione, dal valore della pressione atmosferica al-

valore della pressione media endo e pericellulare, deve determinare un aumento della velocità di reazione.

Quindi, nelle digestioni sperimentali in vitro, non sono mai riprodotte condizioni di ambiente perfettamente analoghe a quelle che ricorrono in vivo, quando non si tenga conto del coefficiente di pressione superiore all'atmosferica, che rappresenta l'*optimum* per l'azione digestiva. E questa è forse una delle cause per le quali i coefficienti delle digestioni in vitro sono completamente falsi e sempre minori di quelli in vivo, anche se si riproducono condizioni analoghe di temperatura, di acidità o di alcalinità, di concentrazione di fermento, di quantità di sostrato, ecc. S'intende però che, in questi casi, la causa maggiore del rallentamento è rappresentata dall'azione inibitrice dei prodotti intermedii di scissione, che in vivo vengono continuamente allontanati dai processi di assorbimento, mentre in vitro permangono nella soluzione digestiva.

Passiamo alle fermentazioni che si compiono nel canale gastro-enterico. Nella cavità peritoneale il tono e i movimenti dei muscoli addominali e del diaframma mantengono quella pressione che il Baglioni (18) ha invocato a spiegare il meccanismo di azione del riassorbimento diretto intraperitoneale. Questa pressione, sempre superiore alla pressione atmosferica, varia nei movimenti del respiro, per oscillazioni, registrate graficamente da Bert (19) e da Luciani (21).

Nel canale gastro-enterico il tono della muscolatura delle tonache e degli sfinteri e la presenza di gas mantengono una pressione di valore diverso nei diversi momenti, pressione la quale è massima nei casi di meteorismo.

A questa pressione tonica permanente si deve aggiungere una pressione variabile, dovuta alla attività muscolare peristaltica durante la digestione, nel tempo cioè in cui i succhi digestivi entrano in funzione. Riguardo al valore di questa pressione non si deve credere che essa riproduca tutto l'effetto della contrazione peristaltica.

Il contenuto intestinale è sempre una poltiglia semiliquida: per il teorema di Pascal, una pressione applicata alla superficie di un liquido determina una compressione reale del liquido stesso, solo se si esercita in senso concentrico e da tutti i lati. Ora, nel momento in cui il contenuto intestinale, per opera della peristalsi, procede, la contrazione delle tonache muscolari si esercita solo parzialmente sul liquido, e perciò non vi determina aumento di pressione, perchè si trasforma tutta in energia di propulsione. Però, nel momento in cui la contrazione inizia e incontra resistenza (e nell'inerzia del contenuto, e nella contrazione tonica dei tratti inferiori intestinali) in questo momento, diciamo così di latenza, la forza muscolare si esplica concentricamente sul contenuto digestivo e vi determina un aumento di pressione. Questo cresce, con lento progresso, fino al momento in cui, vinte le resistenze, il contenuto procede e l'aumento di pressione si annulla. L'aumento di pressione, che, per opera della contrazione muscolare, si determina durante la digestione, non è costante: cessa nel momento in cui, per peristalsi, il contenuto procede: ri-

prende, di momento in momento successivo, con intensità continuamente crescente. Anche nel momento in cui la pressione muscolare si annulla, rimane sempre la pressione « tonica » endogastrica e endointestinale. Il valore della pressione nell'interno del canale digerente durante i fenomeni digestivi è, secondo Cannon (20), per lo stomaco di 130 mm. di mercurio in più alla pressione atmosferica ordinaria.

L'ipotesi che la pressione possa esercitare un'influenza sulle reazioni enzimatiche e specialmente sulla loro rapidità, si appoggia ad argomenti di un certo valore: non già le enormi pressioni di Certes e di Cochin, e di Bert; ma quelle analoghe alla pressione degli ambienti endo e pericellulari dovrebbero rappresentare una condizione favorevole allo svolgersi delle digestioni stesse. La prova di questa ipotesi doveva essere interessante, specialmente per la fisiologia.

Per consiglio del prof. Sigmondo Fränkel iniziai esperienze in proposito.

METODO.

Principio informatore fu di far agire, nello stesso tempo, quantità eguali dello stesso fermento su parti eguali di sostrato, nelle medesime condizioni chimiche e termiche, però a pressioni differenti: di determinare, separatamente per ogni fermentazione, le costanti di reazione, deducendole dalle quantità di prodotti digeriti che, con velocità diversa, andavano formandosi nelle diverse condizioni di pressione. Per ogni esperienza si presero una soluzione fermentativa, composta di una determinata concentrazione di fermento e di una data quantità di sostrato: il tutto fu diviso in tante parti perfettamente eguali, quante erano le pressioni da esperimentare, più il controllo a pressione ordinaria. Tutte furono poste nello stesso termostato, a temperatura costante; ma a pressione differente.

Si esperimentò contemporaneamente alle pressioni di 5, 10, 15 atmosfere.

Per le soluzioni digestive si usarono fermenti medicinali secchi, ricevuti dal commercio, sciolti in acqua di fonte, alla quale erano, di volta in volta, aggiunte le differenti quantità di acido o di alcali, necessarie a formare l'ambiente più adatto allo svolgersi del processo enzimatico. Come sostrato, furono usate diverse sostanze, come si dirà in seguito trattando separatamente di ogni fermento.

Le digestioni a pressione superiore all'ordinaria furono fatte in vasi di vetro, racchiusi in piccole autoclavi. Queste, in precedenza all'esperimento, venivano lasciate per qualche ora in termostato, affinchè ne assumessero la temperatura; poi, al momento opportuno, vi si chiudevano le soluzioni fermentative, sulle quali veniva stabilita la pressione voluta, mediante l'immissione forzata nell'autoclave di un gas compresso, travasato da una bomba. Ciò fatto, tutte le soluzioni, compresa quella di controllo, venivano messe, contemporaneamente, in termostato: a intervalli determinati da tempo si operava

il controllo delle reazioni diverse, per determinarne la velocità. Si toglievano tutte contemporaneamente dal termostato, durante il minor tempo necessario al prelevamento di un campione per le analisi chimiche quantitative. Indi, ristabilite al più presto le condizioni di esperienza, si rimetteva ogni cosa in termostato a fermentare. Dalle reazioni sotto pressione, prima di prelevare il campione, si cacciavano le quantità di gas che vi si fossero sciolte, facendovi gorgogliare una corrente di aria.

Dal campione, assunto con una pipetta, venivano allontanate, con metodi diversi, le sostanze ancora indigerite, poi, per volumi eguali, venivano determinate le quantità di sostanze formatesi dalla digestione. Queste quantità venivano assunte a misura della velocità della reazione; riportate su diagrammi di cui occupavano le ordinate mentre le ascisse esprimevano i tempi di reazione, determinavano curve che rappresentavano l'andamento del processo nelle diverse condizioni di pressione. Gli intervalli di controllo furono stabiliti per ciascun fermento diversamente, a seconda della speciale attività: così pure la concentrazione delle soluzioni enzimatiche e le quantità relative di sostrato.

A impedire il sovrapporsi di attività saprofitiche si aggiunsero alle soluzioni piccole quantità di toluolo.

Nella scelta del mezzo di compressione si cercò di escludere quei gas che potessero di per sè influenzare la fermentazione, o modificando con attività chimiche la reazione dell'ambiente, o agendo in modo diretto sul fermento. alterandone le capacità funzionali. Così da poter studiare l'influenza della pressione, al riparo di errori.

L'idrogeno fu escluso per ragioni di tecnica, inerenti ai pericoli che il suo uso avrebbe importato.

L'ossigeno avrebbe potuto modificare lo svolgersi delle esperienze, nel modo dimostrato dagli studii di Bert (11).

Così pure l'aria compressa, la quale avrebbe indotto influenze simili a quelle di un'atmosfera di ossigeno diluita (Bert. 11).

Rimanevano l'azoto, gas chimicamente indifferente, e l'anidride carbonica. Questa ci sembrò il gas di compressione più adatto a riprodurre le condizioni di pressione che normalmente si stabiliscono in vivo: essa è l'atmosfera delle fermentazioni endo e pericellulari, e forse anche di quelle gastro-intestinali. Però, di fronte alle fermentazioni, essa non si comporta come un gas indifferente.

Ebstein (22) e Scultze (23) ammettono per essa un'azione sfavorevole sulla attività dei fermenti; in una atmosfera di anidride carbonica ogni fermentazione si svolge con intensità e con velocità notevolmente diminuite. Inoltre, sciogliendosi nelle soluzioni digestive, vi determina un aumento di ioni acidi. Perciò, a questo riguardo, la sua azione è diversa nei diversi casi: secondo Schierbeck (25) è negativa (sfavorevole) quando si tratti di soluzioni fermentative a reazione acida: favorevole per reazioni in ambiente alcalino. In questo caso neutralizzerebbe l'alcalinità e favorirebbe il processo.

Il meccanismo di azione dell'anidride carbonica è adunque duplice: diminuzione dell'attività dei fermenti (azione diretta): modificazione della reazione chimica del liquido di reazione (azione indiretta). La prima azione è sfavorevole alla fermentazione e vi determina sempre un rallentamento: la seconda varia in rapporto alle proprietà intrinseche del fermento, a seconda cioè che esso vede, in un'alterazione chimica del veicolo liquido, una condizione che lo avvicini o lo allontani dall'*optimum* di reazione.

Dato questo, non si potevano accettare senz'altro e senza controllo i risultati delle pressioni di anidride carbonica: bisognava cercare un controllo in esperienze analoghe, ripetute in condizioni analoghe con un gas compressore indifferente: l'azoto. Così fu fatto, e si poterono correggere gli errori derivati da cause estranee alle variazioni di pressione. Si esperimentò su varii fermenti, scegliendoli dai diversi gruppi ad azione diversa.

PARTE SPERIMENTALE.

Pepsina. — Albumina di siero di sangue fu lasciata per 24 ore, fino a soluzione completa, in acqua di fonte alcalinizzata con idrossido di sodio; indi, acidificata con acido acetico diluito previa aggiunta di cloruro sodico, la si portò a ebollizione. Il coagulo, separato mediante filtrazione, fu lavato in acqua corrente fino a scomparsa della reazione acida. Per ogni esperienza, 60 gr. di albumina coagulata (pesati umidi) furono aggiunti a 600 cmc. di una soluzione contenente l'1 ‰ di pepsina secca medicinale e l'1,5 ‰ di acido cloridrico. Della pepsina era stata precedentemente provata la capacità digestiva, in una esperienza di prova. Queste concentrazioni si dimostrarono le più adatte. La temperatura fu mantenuta a 36°.4, in termostato.

La curva della velocità di reazione fu calcolata dall'aumento graduale dell'azoto solubile formantesi dall'albumina nel processo digestivo; prendendo queste quantità, progressivamente crescenti, come espressione delle quantità di albumina che venivano a mano a mano digerite. In pratica, si sospendeva il processo a intervalli determinati di tempo: si aprivano le autoclavi, si scacciavano le parti di gas passate in soluzione, indi, con una pipetta, si toglieva da ciascuna una data quantità di liquido, e si rimettevano poi in termostato a proseguire l'esperienza. I campioni, centrifugati per mezz'ora, venivano filtrati attraverso filtro liscio: del filtrato, 20 cmc. servivano alla determinazione quantitativa dell'azoto, col metodo di Kjeldhal.

A ogni interruzione del processo si verificava la reazione della soluzione (presenza di acido cloridrico libero) e la permanenza di albumina indigerita.

I dati riassunti nelle tabelle che seguono, sono dedotti da digestioni pepsiniche svoltesi contemporaneamente in ambienti e in condizioni perfettamente identiche, ma a pressioni diverse di anidride carbonica.

TABELLA I.

Fermentazione di pepsina: pressione di anidride carbonica; temper. 36°.4.

Tempo di digestione	Pressione atmosferica	5 atmosfere		10 atmosfere		Osservazioni
	Azoto solubile (mgr.)	Azoto solubile (mgr.)	Coefficiente di accelerazione	Azoto solubile (mgr.)	Coefficiente di accelerazione	
2ª ora	0,88	3,47	390 %	2,60	290 %	
4ª ora	6,28	8,62	137 %	7,60	120 %	
6ª ora	11,01	13,30	120 %	12,60	109 %	
8ª ora	15,93	19,20	120 %	18,14	113 %	

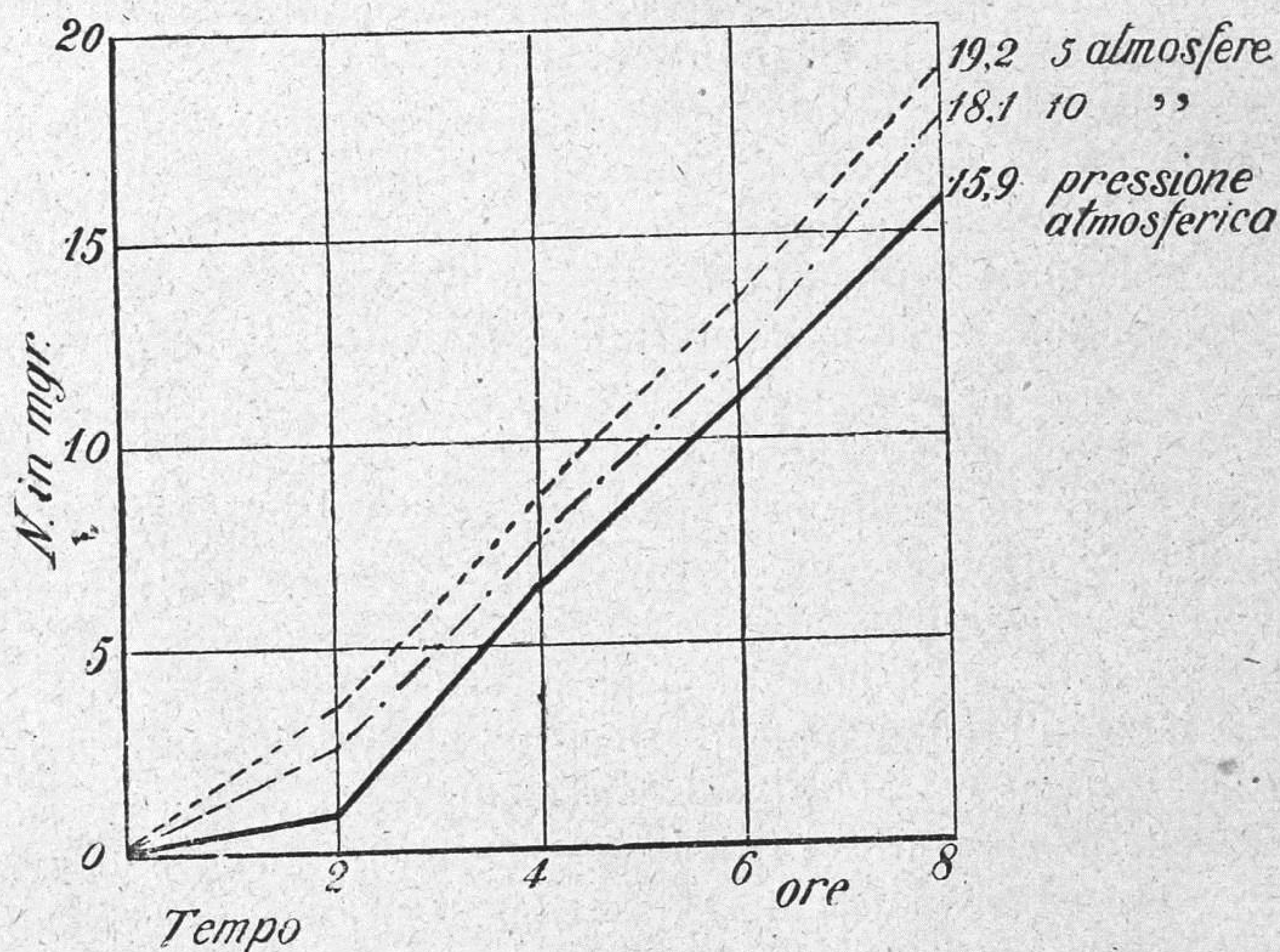


FIG. 1. — Fermentazioni di pepsina a pressioni varie di anidride carbonica (pressione atmosferica, pressioni di 5 e di 10 atmosfere). Temperatura 36°.4. 60 gr. di albumina di sangue in 600 cmc. di soluzione digestiva (1.5 ‰ di HCl, 1 ‰ di pepsina).

Sulla ascissa, i tempi di digestione (ore): sulla ordinata, le quantità di azoto passato in soluzione, determinate col metodo di Kjeldhal su 20 cmc. di soluzione digestiva.

TABELLA II.

Fermentazione di pepsina: pressione di anidride carbonica; temper. 36°.4.

Tempo di digestione	Pressione atmosferica	5 atmosfere		10 atmosfere		*Osservazioni*
	Azoto solubile (mgr.)	Azoto solubile (mgr.)	Coefficiente di accelerazione	Azoto solubile (mgr.)	Coefficiente di accelerazione	
2ª ora	0,81	5,40	660 %	2,80	345 %	
4ª ora	3,20	8,04	250 %	5,10	159 %	
9ª ora	5,16	10,36	200 %	—	—	
28ª ora	12,16	17,04	140 %	—	—	
45ª ora	14—	18,90	135 %	—	—	

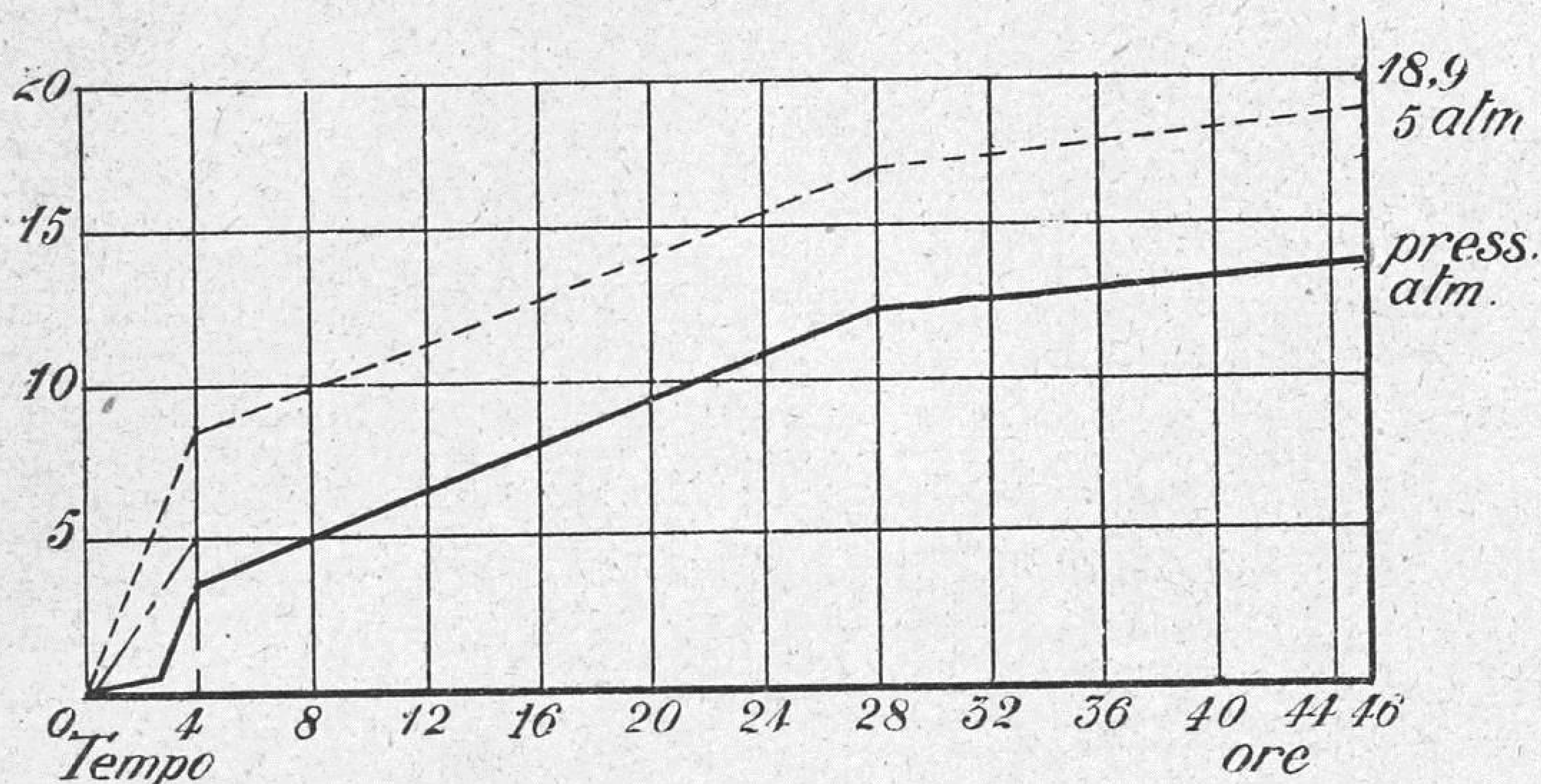


FIG. 2. — Fermentazioni di pepsina a pressioni varie di anidride carbonica (pressione ordinaria, pressione di 5 atmosfere). Vedi fig. 1.

La velocità di fermentazione della pepsina varia notevolmente per variazioni della pressione ambiente. Entro i limiti delle esperienze nostre, cioè fino a 10 atmosfere, un aumento di pressione determina sempre un'accelerazione; però il valore di questa accelerazione è diverso per le diverse pressioni. L'accelerazione massima si ha per pressioni di 5 atmosfere in più alla pressione ordinaria. A 10 atmosfere la velocità è maggiore che alla pressione ordinaria, però sensibilmente minore che a 5 atmosfere. Delle pressioni sperimentate, quella di 5 atmosfere sembra avvicinarsi più all'*optimum:* L'accelerazione determinata dalla pressione è di gran lunga maggiore all'inizio del processo digestivo: diminuisce in seguito gradatamente, nel procedere della reazione, pur conservandosi sempre evidente anche dopo 45 ore.

Risultati analoghi si ottengono in atmosfera di azoto (V. tabella e fig. III); però i coefficienti di accelerazione sono, a parità di condizioni, minori. Tali differenze sono sostenute dall'azione di attività chimiche, le quali si aggiungono all'influenza fisica della pressione, quando si esperimenti con l'anidride carbonica. Questa, passando in soluzione, vi si comporta come un acido debolmente dissociato e determina nella soluzione fermentativa un aumento di ioni acidi, e condizioni più favorevoli all'aggressione delle molecole albumi-

noidee da parte della pepsina. Salvo queste differenze, eguali pressioni di azoto determinano effetti perfettamente analoghi: più sensibili all'inizio della reazione, più evidenti per pressioni di 5 atmosfere, minori per pressioni di 10 atmosfere, evidenti anche a fermentazione inoltrata.

TABELLA III.

Digestione di pepsina: pressione di azoto; temperatura 36°.4.

Tempo di reazione	Pressione ordinaria	5 atmosfere		10 atmosfere		*Osservazioni*
	Azoto solubile (mgr.)	Azoto solubile (mgr.)	Coefficiente di accelerazione	Azoto solubile (mgr.)	Coefficiente di accelerazione	
2ª ora	3,14	9,02	287 %	5,56	177 %	
4ª ora	7,46	10,32	139 %	8,63	116 %	
6ª ora	12,50	16,46	132 %	14,89	119 %	
8ª ora	14,97	17,85	119 %	15,62	104 %	

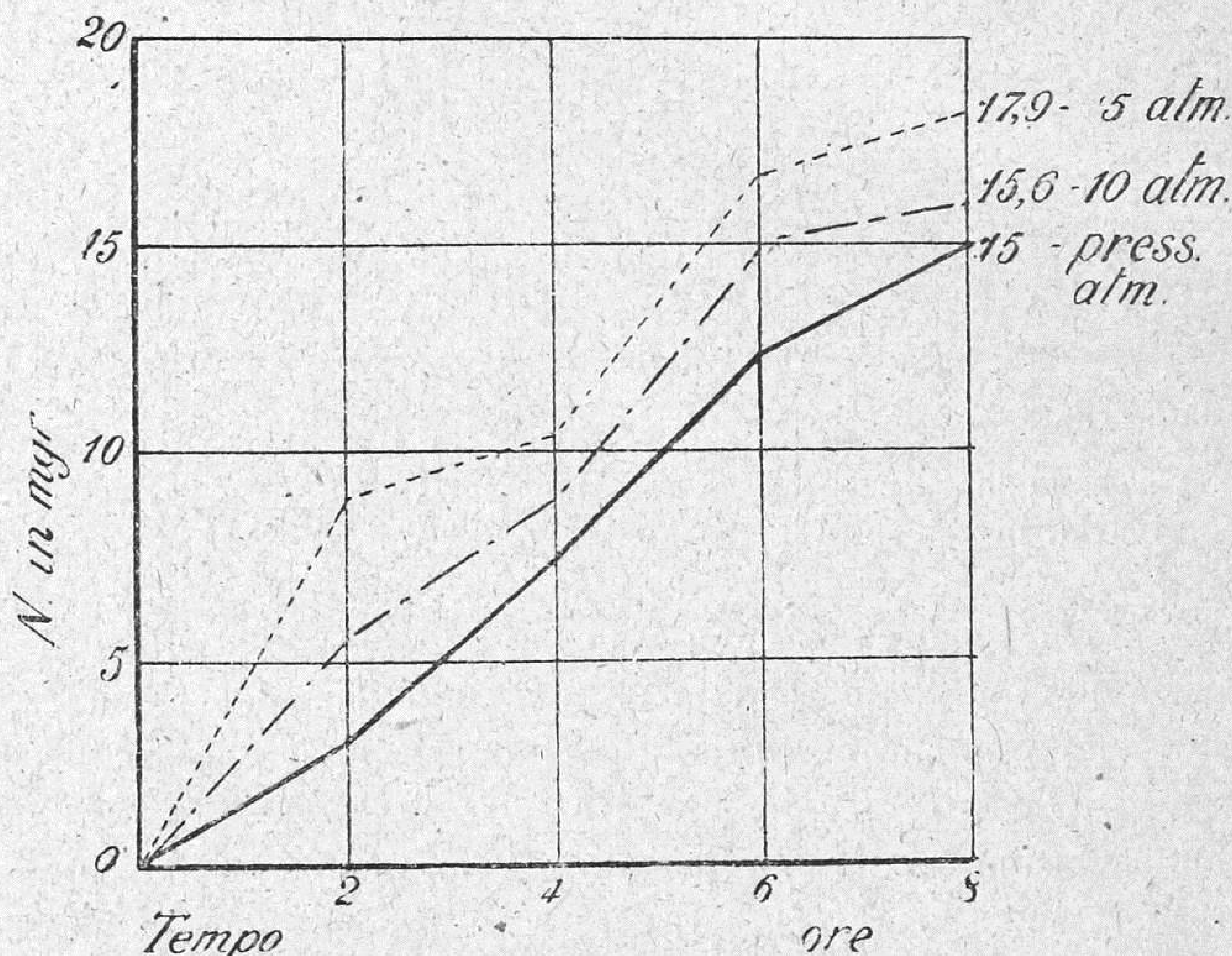


FIG. 3. — Fermentazioni di pepsina a pressioni varie di azoto (pressione atmosferica, pressioni di 5 e di 10 atmosfere). Vedi fig. 1.

Diastasi. — Si usò una soluzione omogenea di amido Arrow al 2 %. 250 cmc. di essa vennero mescolati a 10 cmc. di una soluzione all'1 ‰ di takadiastasi: la temperatura di reazione venne mantenuta a 19 gradi. Si esperimentò a pressioni diverse di 5, 10, 15 atmosfere.

La velocità delle reazioni fu calcolata in rapporto alle quantità di zucchero progressivamente crescenti nella digestione dell'amido. A ogni interruzione del processo si misero in evidenza quantità di amido o di destrina indigeriti, rilevabili alla reazione dello jodio.

I controlli furono praticati ogni ora: assunti 20 cmc. di soluzione, vi si

determinò lo zucchero col metodo di Lehmann. Si esperimentò in ambienti di anidride carbonica e di azoto. Si riportano i risultati:

TABELLA IV.

Fermentazione diastatica: pressione di anidride carbonica; temperatura 19°.

Tempo di reazione	Pressione ordin.		5 atmosfere			10 atmosfere			15 atmosfere		
	Zucchero (mgr.)	Reazione allo jodio	Zucchero (mgr.)	Coefficiente di accelerazione	Reazione allo jodio	Zucchero (mgr.)	Coefficiente di accelerazione	Reazione allo jodio	Zucchero (mgr.)	Coefficiente di accelerazione	Reazione allo jodio
1ª ora	3,86	bleu	9,1	235 %	bleu	5,29	137 %	bleu	4,67	121 %	bleu
2ª ora	6,94	»	12,7	180 %	rossa	7,7	111 %	»	—	—	—
3ª ora	9,37	»	16,2	173 %	arancio	10,4	111 %	rossa	—	—	—

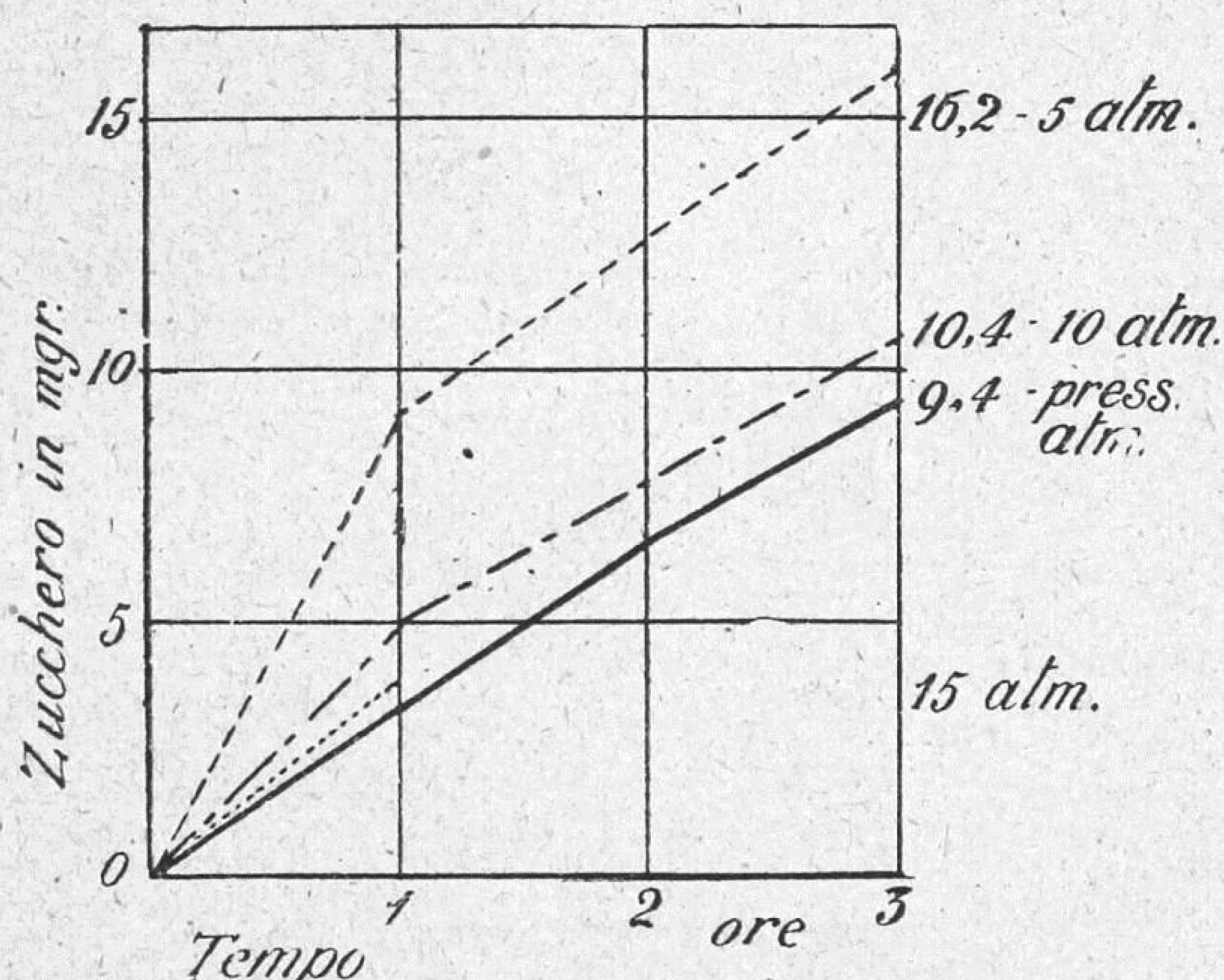


FIG. 4. — Fermentazioni di diastasi a pressioni varie di anidride carbonica (pressione atmosferica, pressioni di 5, di 10, di 15 atmosfere): temperatura 19°, 250 cmc. di soluzione di amido al 2 % 10 ccm. di soluzione di Takadiastasi all'1 ‰.
Sulla ascisse, i tempi di reazione: sulla ordinata, le quantità di zucchero passato in soluzione, determinate col metodo di Lehmann su 20 cmc. di soluzione digestiva.

Anche la diastasi dimostra velocità diverse di reazione, a pressioni diverse di anidride carbonica. Fino a 15 atmosfere, un aumento di pressione determina un'accelerazione del processo, la quale è massima per un aumento di 5 atmosfere sulla pressione ordinaria, e che, per pressioni successivamente superiori, va gradatamente diminuendo. Anche qui la pressione di 5 atmosfere si avvicina di più all'*optimum*: così pure, l'accelerazione massima si verifica all'inizio della reazione sotto pressione, diminuendo poi nel progresso della reazione.

Il comportamento diverso della reazione dello jodio (amido) nelle fermentazioni a pressione diversa è un controllo macroscopico che rende evidenti le

differenze di rapidità con le quali procedono le fermentazioni di diastasi a pressioni diverse. Dopo 3 ore, la digestione a pressione atmosferica presenta ancora molto evidente la colorazione bleu all'jodio. Nella fermentazione a 5 atmosfere, già alla seconda ora, la reazione bleu dell'amido è sostituita dalla rossa della destrina, che alla terza ora si attenua in un arancione chiaro. A 10 atmosfere la reazione rossa della destrina compare solo alla terza ora.

Nel caso della diastasi, l'azoto determina, come gas compressore, coefficienti di accelerazione diversi da quelli dell'anidride carbonica.

TABELLA V.

Fermentazione diastatica: pressione di azoto; temperatura 19°.

Tempo di reazione	Pressione ordinaria		5 atmosfere			10 atmosfere		
	Zucchero (mgr.)	Reazione allo jodio	Zucchero (mgr.)	Coefficiente di accelerazione	Reazione allo jodio	Zucchero (mgr.)	Coefficiente di accelerazione	Reazione allo jodio
1ª ora	0,20	bleu	4,16	—	bleu	0,89	—	bleu
2ª ora	3,30	„	7,74	235 %	rossa	4 —	121 %	„
3ª ora	4 —	„	8,86	223 %	arancione	6,05	150 %	rossa
4ª ora	5,36	„	13,21	246 %	gialla	10,32	192 %	„

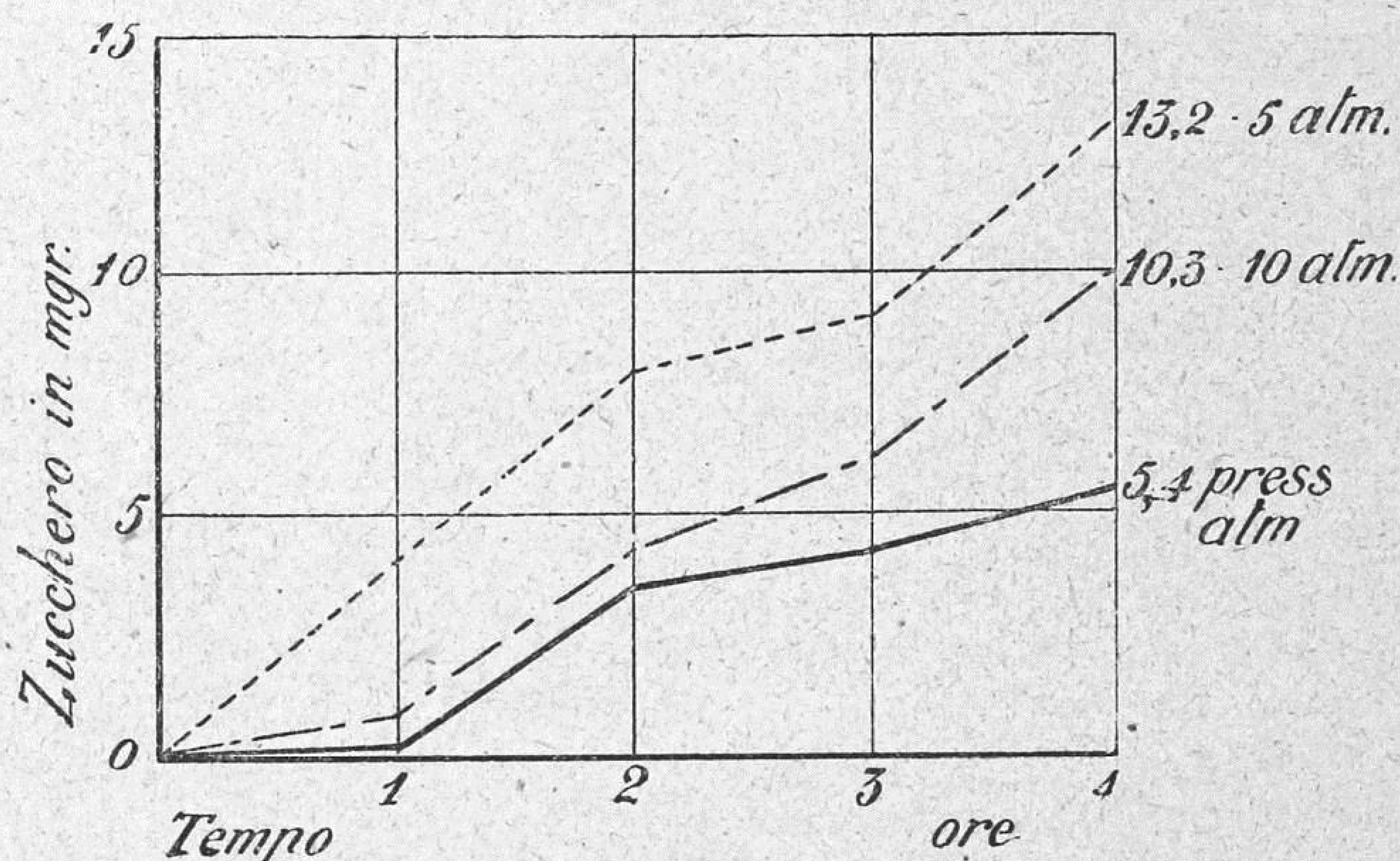


FIG. 5. — Fermentazioni di diastasi a pressioni varie di azoto (pressione atmosferica, pressioni di 5 e di 10 atmosfere). Vedi fig. 4.

L'accelerazione determinata da un aumento di pressione è evidente per tutte le pressioni esperimentate e per tutti i tempi di reazione, anche quando la digestione si svolge in atmosfere di azoto.

I coefficienti di accelerazione di esperienze in presenza di azoto sono evidentemente maggiori di quelli ricavati in condizioni analoghe di anidride carbonica. Questo fatto è in rapporto con le attività chimiche esplicate dall'anidride carbonica e che si risolvono in senso sfavorevole alla fermentazione (aumento dell'acidità).

Tripsina. — Furono usati 80 gr. di albumina di sangue coagulata (vedi sopra) e 800 cmc. di una soluzione digestiva contenente l'8 ‰ di carbonato sodico e il 0,4 ‰ di tripsina secca medicinale.

La temperatura di reazione fu mantenuta a 37° gradi: le pressioni usate furono l'ordinaria (controllo) e le 5 atmosfere. Quale gas di compressione, l'anidride carbonica.

I controlli all'esperienza venivano fatti dopo 19, 23, 42 ore. Dopo 42 ore, in tutte le soluzioni vi era ancora traccia di albumina indigerita. La determinazione comparativa della velocità di reazione fu fatta in base alla curva delle quantità crescenti di azoto solubile, formatosi durante la digestione dell'albumina. Queste quantità, essendo proporzionali alle quantità di albumina digerita, misurano la rapidità delle reazioni.

Praticamente, a ogni sospensione del processo, si prendevano con una pipetta 20 cmc. di soluzione: dopo centrifugati per mezz'ora, si passavano attraverso filtro liscio. Del filtrato si prendevano 10 cmc. che, acidificati con acido acetico diluito, venivano fatti bollire fino alla comparsa di coaguli; il tutto, nuovamente filtrato quantitativamente, veniva lavato con acido acetico diluito. Nel filtrato, ridotto di volume a bagnomaria, si determinava l'azoto col metodo di Kjeldhal.

Si riassumono i risultati:

TABELLA VI.

Digestione di tripsina: pressione di anidride carbonica; temperatura 37°.

Tempo di reazione	Pressione ordinaria	5 atmosfere		*Osservazioni*
	Azoto solubile (mgr.)	Azoto solubile (mgr.)	Coefficiente di accelerazione	
19ª ora	16,36	29,26	178 %	(Vedi fig. 6 a pagina seguente)
23ª ora	18,08	29,68	164 %	
42ª ora	21,73	40,46	186 %	

Un aumento di pressione di 5 atmosfere in più alla pressione ordinaria determina un'accelerazione nella fermentazione della tripsina. Tale accelerazione si mantiene costante per tutta la durata del processo, oscillando fra limiti ristretti, cioè fra i 164 e i 186 %. Nelle esperienze riportate non si può rilevare, all'inizio del processo, quella accelerazione notevole del processo che si è osservata per altri fermenti. Questo non deriva certamente da uno speciale comportamento della tripsina di fronte ad aumenti di pressione, ma dal fatto che i controlli sono stati praticati a molte ore di distanza dall'inizio del processo.

Non si possono comunicare dati riguardanti pressioni di azoto, non essendosi potuto condurre a termine le esperienze relative.

***

La velocità di reazione di un fermento (a parità di soluzione digestiva, di temperatura, di sostrato) può assumere valori diversi, quando venga modifi-

cata la pressione dell'ambiente: parti eguali di una stessa soluzione enzimatica danno, in tempi eguali, quantità diverse di sostanze digerite, quando agiscano a pressioni differenti.

Per tutti i fermenti sperimentati, un aumento, dalla pressione atmosferica ordinaria alla pressione di 15 atmosfere, determina una accelerazione massima intorno alle 5 atmosfere. Per valori di pressione maggiori essa va diminuendo, proporzionalmente al valore della pressione. Entro i limiti delle pressioni esperimentate, queste accelerazioni sono sempre evidenti.

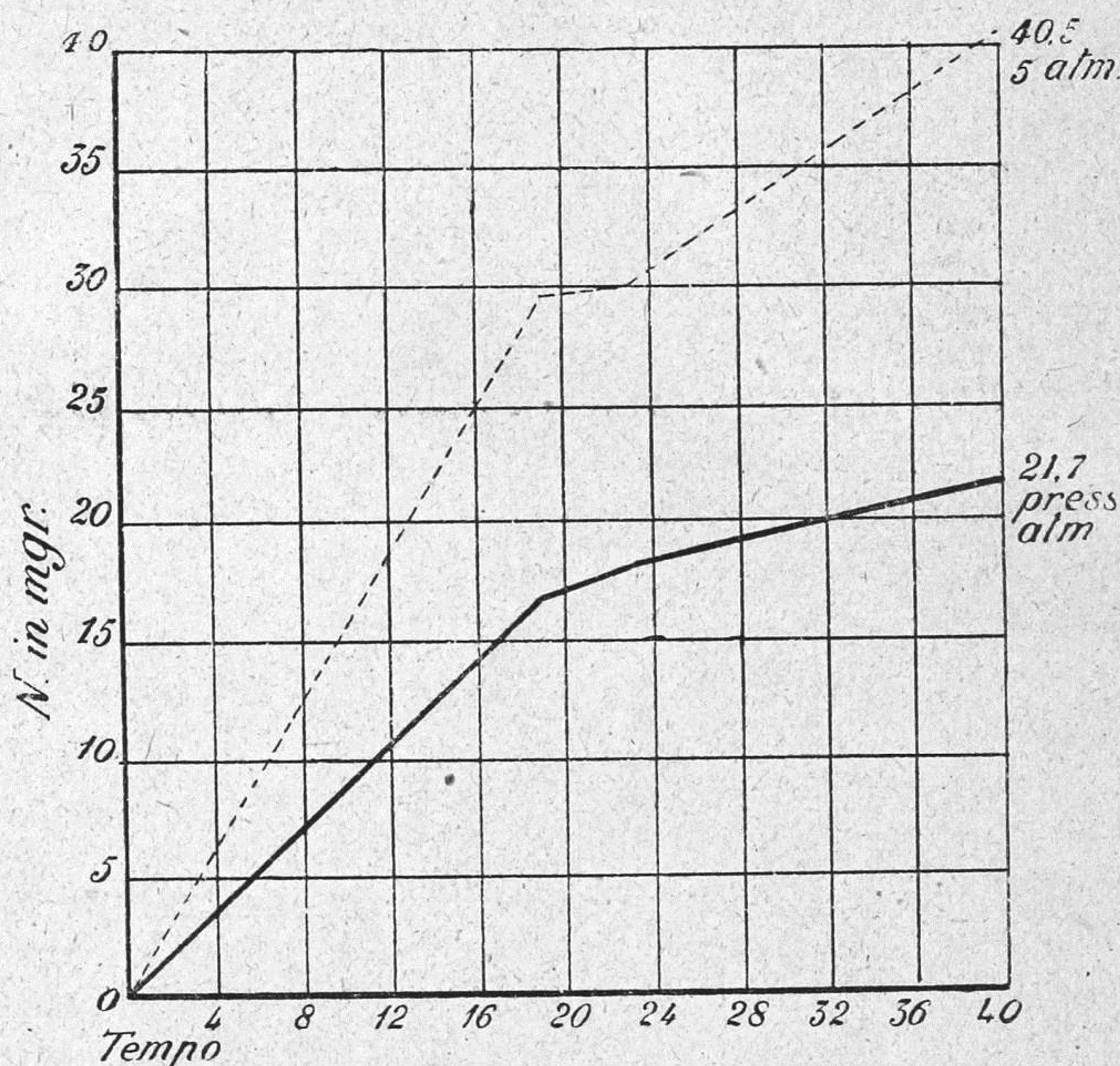


Fig. 6. — Fermentazioni di tripsina a pressioni varie di anidride carbonica (pressione ordinaria, pressione di 5 atmosfere). Temperatura 37°. 80 gr. di albumina di sangue in 800 cmc. di soluzione digestiva (0.4 ‰ tripsina, 8 ‰ di carbonato sodico).

Sulla ascissa, i tempi reazione (ore). Sulla ordinata, le quantità di azoto passato in soluzione, determinate col metodo di Kjeldhal su 20 cmc. di soluzione digestiva.

Questi fatti si ripetono, nelle esperienze nostre, con aspetti simili e quasi identici per ognuno dei fermenti esperimentati, per quanto essi appartengano a categorie diverse e vedano ciascuno, in vivo, l'*optimum* di reazione in condizioni affatto diverse. La costanza e la identità dei risultati autorizzano a supporre che questi fatti si ripetano anche per altri fermenti, e forse rappresentino un fatto generale e costante per tutti i fermenti, una forma di reazione, uguale per tutti, di fronte alla pressione.

Tale ipotesi è in contraddizione con le attuali conoscenze. Finora si è sempre ammesso che i fermenti siano sostanze termolabili e pressione-stabili, e non vengano affatto influenzati dalla pressione ambiente. Bert ed altri sperimentatori hanno osservato che fermentazioni possono svolgersi anche in ambienti di pressioni molto elevate. Alle ricerche di Bert si può obbiettare la poca precisione dei metodi di controllo, l'insufficienza delle cautele, il valore eccessivo delle pressioni usate; però, di fronte ad esse, è doveroso chiedersi se le accelerazioni riscontrate devono veramente riportarsi all'aumento della pressione ambiente, o vedano la loro origine in altre cause, e principalmente in azioni chimiche o biochimiche esercitate dai gas usati come compressori.

È risaputo che i gas, anche a pressione ordinaria, intervengono attivamente nello svolgersi di una reazione enzimatica. Esperienze di Nasse (24) stabiliscono che il gas ambiente può esplicare su di una fermentazione un duplice ordine di influenze: da un lato agire sull'attività e sulle proprietà intrinseche del fermento; dall'altro modificare la reazione chimica del mezzo liquido in cui la fermentazione si svolge, e determinare così condizioni che possono essere più o meno vicine all'*optimum* di reazione. Il gas, trovandosi alla superficie del liquido, vi passa parzialmente in soluzione e vi agisce così con i suoi ioni acidi o alcalini, a seconda della speciale attività. Il coefficiente di solubilità di un gas in un liquido aumenta con l'aumentare della pressione alla quale il gas si trova; ne viene di conseguenza che, se l'atmosfera di una reazione fermentativa è costituita da un gas sotto pressione, le influenze esercitate da esso sul chimismo della reazione saranno tanto maggiori, quanto maggiore sarà la pressione del gas compressore.

Nelle nostre esperienze abbiamo già rilevato differenze nei quozienti di reazione in rapporto ai diversi gas usati come compressori, però le accelerazioni osservate in presenza di aumenti di pressione non possono spiegarsi col solo giuoco di attività chimiche. In primo luogo, esse aumentano proporzionalmente agli aumenti di pressione, solo quando questa non oltrepassi le 5 atmosfere; oltre questo valore, vanno gradatamente diminuendo, anche se aumenta il coefficiente di solubilità del gas nel liquido.

In secondo luogo, risultati fondatamente analoghi si ottengono anche cambiando il gas di compressione e usando gas di attività chimiche differenti.

Le esperienze di Nasse (24) ci autorizzano a dividere i gas, in rapporto alla azione che essi esplicano direttamente sull'attività dei fermenti, in « gas favorevoli », che ne esaltano le capacità funzionali; in « gas sfavorevoli », che le diminuiscono fino a sospenderle: l'ossigeno e il protossido di carbonio sono gas ad attività inibitrice, l'idrogeno e l'anidride carbonica sono gas ad azione stimolante; l'azoto è praticamente indifferente.

Rispetto all'azione che essi possono esplicare sul chimismo dei liquidi di digestione, meglio studiate e meglio conosciute sono le influenze dell'azoto e dell'anidride carbonica. Quello non induce modificazioni apprezzabili, essendo le sue proprietà chimiche praticamente nulle; questa, in soluzione, si comporta come un acido debolmente dissociato, e agisce in maniera diversa a seconda

della reazione della soluzione e a seconda dell'*optimum* di reazione del fermento.

Nei nostri esperimenti abbiamo visto che le azioni dell'anidride carbonica si sono appunto dimostrate di maniera e di senso diverse.

Nelle fermentazioni pepsiniche, un'aggiunta di ioni acidi all'acidità del processo della soluzione agisce in senso favorevole al processo: l'accelerazione dimostrata dalle curve di reazione ottenute a pressioni di anidride carbonica sono lievemente maggiori di quelle osservate, in fermentazioni analoghe, con atmosfere di azoto. Si tratta però di piccole differenze, da non paragonarsi a quelle intervenute per l'aumento di pressione.

Nelle reazioni diastatiche osserviamo il fatto precisamente opposto: le reazioni sotto pressioni di azoto, a parità di condizioni, decorrono molto più velocemente di quelle sotto pressione di anidride carbonica. Un aumento di ioni acidi nella soluzione ostacola lo svolgersi della reazione.

Nelle fermentazioni tripsiniche mancano controlli sotto pressioni di azoto.

Da quanto sopra si deduce che, nelle fermentazioni a pressioni elevate, bisogna sempre tener conto delle possibili influenze chimiche che intervengono per speciali attività del gas compressore. Esse però non devono venir confuse con l'influenza acceleratrice che il solo aumento di pressione induce, fatto questo indipendente dalla qualità del gas e dalle sue proprietà, e che si deve riferire a un'influenza fisico-chimica, esercitata dalla pressione in modo analogo a quella determinata dalla temperatura.

In tutte le esperienze i fermenti dimostrano diversità di reazione acceleratrice di fronte a valori diversi di pressione. L'accelerazione richiamata da un aumento della pressione ambiente assume valori diversi per valori diversi di pressione: essi però sono proporzionali solamente entro certi limiti e secondo date modalità. Fino a 5 atmosfere il coefficiente di accelerazione aumenta ed è massimo intorno alle 5 atmosfere. Per pressioni superiori esso va lentamente diminuendo, in proporzione all'aumento ulteriore della pressione: si può dire che a 10 atmosfere esso si riduce approssimativamente ai 6/10, per scendere a valori inferiori a 15 atmosfere.

Questo comportamento della pressione è molto interessante. Studii di Plotnikoff (26) dimostrano che la temperatura può modificare lo svolgersi di una reazione chimica, secondo coefficienti diversi per aumenti diversi di temperatura, e, a parità di essi, a seconda del valore della temperatura sulla quale essi si sono stabiliti. Un aumento dello stesso numero di gradi può determinare accelerazioni diverse, a seconda che si determina a temperature alte o a temperature basse. Il quoziente di accelerazione (per 10 gradi di temperatura) oscilla fra il 200 e il 300 % nell'intervallo fra 0° e 300 gradi; scende al 150 % fra 300 e 600 gradi, ed è ancora minore per temperature superiori. Per temperature molto basse sale al 600 %.

Anche le reazioni enzimatiche sono sottoposte a questa legge, però entro limiti più ristretti e con variazioni diverse, a seconda che la temperatura si avvicina più o meno all'*optimum* di reazione. L'*optimum* è rappresentato da

una temperatura, al di sotto della quale ogni aumento che tenda a raggiungerla senza oltrepassarla determina accelerazioni di valore massimo; mentre aumenti che portino ad oltrepassarla provocano accelerazioni tanto minori, quanto maggiore è la differenza fra la temperatura risultante e la temperatura *optimum*. Oltre un dato limite, ogni aumento finisce col rallentare la reazione e anche col sospenderla quando si passi il limite di resistenza del fermento, e si determinino in esso alterazioni di struttura o di funzionalità.

Questo sembra valere anche per la pressione, almeno nei limiti delle nostre esperienze. Anche qui esiste una pressione (5 atmosfere) al di sotto della quale ogni aumento determina accelerazioni di valore massimo, e che perciò sembra maggiormente avvicinarsi all'*optimum* di reazione. Al di sopra di esso un nuovo aumento provoca una diminuzione nel coefficiente di accelerazione, così che la velocità di reazione è sensibilmente minore (a parità di condizioni) di quella che si osserva a 5 atmosfere, pur dimostrandosi sempre maggiore di quella del controllo a pressione atmosferica ordinaria.

È logico pensare che, aumentando progressivamente i valori della pressione ambiente e determinando così una progressiva diminuzione del coefficiente di accelerazione, si deve giungere a una pressione X, alla quale il coefficiente di accelerazione determinato da un nuovo aumento di pressione sia uguale allo 0. A questa pressione X la reazione fermentativa si deve svolgere a velocità perfettamente uguale a quella della reazione di controllo a pressione atmosferica ordinaria. Aumentando ancor più la pressione dell'ambiente oltre il valore X, si raggiungerà un valore di pressione Y, alla quale un nuovo aumento di pressione costituirà un ostacolo allo svolgersi della reazione enzimatica e determinerà un rallentamento della reazione stessa. Così di seguito, fino a un valore di pressione Z, che dovrebbe sospendere ogni attività del fenomeno. Questi valori X, Y, Z devono essere diversi per i diversi fermenti, a seconda delle proprietà e delle resistenze loro.

Questi fatti e queste argomentazioni stanno perfettamente contro i risultati delle esperienze di Bert e di Certes e Cochin. Io credo tale diversità dipenda dall'uso di metodi affatto primitivi e inadeguati. È impossibile controllare reazioni così fini e così delicate, determinare differenze così sottili e così minute, al riparo di errori di tecnica e di apprezzamento, senza appoggiarsi alla precisione di metodi chimici quantitativi e all'uso di apparecchi perfezionati, i quali siano capaci di dare ambienti perfettamente costanti di temperatura e di pressione. Abbiamo già visto come, teoricamente, dovessimo aspettarci da un aumento di pressione un'azione acceleratrice del processo, in quanto una pressione superiore all'atmosferica deve essere la condizione naturale in vivo e quindi l'*optimum* per lo svolgersi dei fenomeni vitali negli esseri superiori e per le fermentazioni ad essi legate. Questo è in armonia anche con le esperienze di Bert sulla germinazione: a valori inferiori alle 5 atmosfere, un aumento di pressione favorisce lo svolgersi dei fenomeni vegetativi.

La pressione interviene nelle reazioni enzimatiche in modo del tutto caratteristico: i fenomeni indotti da un aumento di pressione, in tutti i fermenti

e per tutte le pressioni esperimentate, sono sensibilmente maggiori all'inizio della reazione. Di più ho costantemente osservato, che, se si interrompe un processo fermentativo (p. es. di pepsina o di diastasi) a breve distanza dall'inizio, (cioè in un momento in cui di solito nella reazione di controllo non si rivelano traccie di sostanze digerite) l'esame della soluzione sottoposta a pressione dimostra già evidenti traccie di sostanze digerite, come se nelle soluzioni sotto pressione il lavoro utile ed effettivo del fermento iniziasse alquanto prima, e quello che chiameremo il «tempo di latenza della fermentazione» fosse proporzionalmente diminuito.

Questi fatti corrispondono perfettamente alle idee del Fodor (14) sul meccanismo di azione dei fermenti. Fodor ammette che ogni azione fermentativa si compia per gradi e per stadii successivi. In un primo tempo si avrebbe una specie di «fenomeno di assorbimento», una unione fra il colloide del fermento e il sostrato. La pressione, determinando un ravvicinamento delle molecole, faciliterebbe questa unione e la renderebbe più rapida: il tempo necessario a questa fase (tempo di latenza della fermentazione) verrebbe ad essere così abbreviato. Anche la seconda fase di ogni fermentazione («azione di superficie») verrebbe favorita da questa coartazione della materia: i rapporti di superficie sarebbero, per essa, oltre che più facili, anche più intimi e più vivaci le reazioni conseguenti. A tutto questo si deve ammettere un determinato limite, rappresentato dalla pressione *optimum*. Oltre l'*optimum*, questa influenza fisico-chimica della pressione, contemporanea sul fermento e sul sostrato, verrebbe ad essere diminuita, nei suoi effetti, dall'azione diretta che una pressione iperoptimale esercita sulla molecola colloidale dei fermenti; questa, poco resistente agli agenti fisici (cfr. temperatura), molto sensibile, molto labile, risentirebbe da un'eccessiva pressione un'influenza nociva, fino a riportarne alterazioni strutturali e conseguenti alterazioni di funzionalità, analoghe a quelle indotte da immodiche elevazioni termiche. Queste alterazioni funzionali aumentano coll'aumentare della pressione. È da presumere che una pressione eccessiva possa alterare talmente il colloide enzimatico, da sospenderne le capacità funzionali.

È presumibile che i fermenti, o per lo meno le loro attività funzionali, siano pressione-labili.

Tutto questo deve valere anche per i fermenti cellulari. Le esperienze di Certes e Cochin sulle fermentazioni del *saccaromices* e dei bacterii dovrebbero essere controllate. È probabile che, anche per i bacterii, aumenti di pressione provochino diminuzioni di attività funzionale, fino a sospenderla, come è il caso riferito da Bert (11). In questo senso avevo iniziato esperienze sul lievito di birra. Cause indipendenti dalla volontà hanno costretto a interrompere il lavoro. I risultati ottenuti mi permettono di affermare che una digestione di lievito di birra in glucosio accenna a rallentare, in confronto al controllo a pressione ordinaria, già in un ambiente di 10 atmosfere.

Le esperienze riferite dimostrano che la pressione è un coefficiente di natura fisico-chimica, che interviene a modificare le fermentazioni, il loro svol-

gersi, e sopratutto la loro rapidità. Dato che i fenomeni della vita cellulare degli animali superiori si compiono sempre in presenza a pressioni superiori all'atmosferica ordinaria, è logico pensare che l'aver finora trascurato questo fattore nel riprodurre sperimentalmente in vitro i processi fermentativi vitali sia una delle cause dei coefficienti falsi di reazione ottenuti, di valore molto più basso di quelli che si sogliono ottenere da digestioni in vivo. Nelle digestioni in vitro, all'azione inibitrice dei prodotti intermedii di scissione, si deve aggiungere la mancanza del coefficiente stimolante di pressione, che nelle fermentazioni cellulari, pericellulari intestinali non manca mai. È vero che, in natura, queste pressioni non raggiungono mai valori così alti, da potersi paragonare a quelli segnati come optimum dalle esperienze nostre: però, specie nelle digestioni gastro-intestinali, queste pressioni debbono rappresentare un fattore acceleratore che non deve trascurarsi. Durante la digestione, alla pressione tonica endo-intestinale, si aggiunge una pressione infinitamente variabile, intermittente, dovuta alla peristalsi; una pressione che si annulla e si ristabilisce di momento in momento. Ora una forma tale di compressioni e di depressioni consecutive deve esercitare la maggiore influenza acceleratrice sui fenomeni fermentativi. Il maggior coefficiente di accelerazione si verifica appunto nello stabilirsi di una pressione, cioè nei primi momenti di una fermentazione in ambiente compresso.

CONCLUSIONI.

Le esperienze riferite dimostrano fatti negati da precedenti autori e portano nuovo contributo allo studio e alla conoscenza del meccanismo di azione dei fermenti. Esse insegnano che:

1° La velocità di una reazione enzimatica è funzione delle condizioni di temperatura e di pressione dell'ambiente in cui la fermentazione si svolge;

2° L'influenza della pressione si esplica in modo più sensibile e più evidente all'inizio di ogni fermentazione, probabilmente in seguito a un ravvicinamento delle molecole del fermento e del sostrato, per il quale viene facilitata l'opera dell'enzima e abbreviato il suo tempo di latenza;

3° Per ogni fermento esiste una pressione che rappresenta l'*optimum* per la sua attività; fino a questa pressione, l'influenza acceleratrice si determina con effetti progressivi e crescenti; oltre ad essa va lentamente diminuendo. La pressione che, per i fermenti esperimentati, sembra più avvicinarsi all'*optimum*, sembra quella di 5 atmosfere: 10 atmosfere rappresentano già una condizione per la quale comincia ad essere evidente un rallentamento;

4° Si deve presumere esista una pressione tanto alta da esser capace di far sospendere e rendere impossibile ogni azione fermentativa producendo nella struttura molecolare del fermento alterazioni tali da modificarne e distruggerne le capacità funzionali. *I fermenti devono essere, oltre che termo-, anche pressione-labili;*

5° L'influenza della pressione sulle fermentazioni è indipendente dal mezzo adoperato a produrla, e non deriva perciò da proprietà chimiche del gas usato. *Essa è praticamente eguale per qualunque gas*;

6° Nelle fermentazioni in vivo non manca mai un coefficiente di pressione superiore alla pressione atmosferica ordinaria e che costituisce una condizione favorevole e acceleratrice della reazione, in paragone ad analoghe condizioni in vitro. Si deve ammettere che questa causa acceleratrice agisca in senso simile e analogo alla funzione riassorbitrice che in vivo allontana l'azione inibitrice dei prodotti intermedii di scissione.

BIBLIOGRAFIA.

1. ZEHL. Ztschr. f. allg. Physiologie, 8-140.
2. CLAUSEN. Landw. Jahrbücher, 19-894.
3. KANITZ. Ztschr. f. Elektrochemie, 1907-707
4. REICHER-GROTS. Ztschr. f. Kristallographie, 8-593.
5. VAN-T'HOFF. *Studien z. chem. Dynamik*, 1896.
6. SPRING. Bull. d. l'Académie Royale de Belgique, serie 2ª, tomi 45-49.
7. MEYER. *Dynamik der Atome*, 1883-393.
8. BERTHELOT & PÉAN DE ST. GILLES. A. P. (3) 46-45.
9. ROENTGEN. Wiedermann's Annalen, 45-18.
10. TAMMAN. Ztschr. f. phys. Chemie, 14-144, 17-725.
11. P. BERT. Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 71, 72, 73, 74, 75, 77.
12. CERTES. Id., id., 98-385.
13. CERTES & COCHIN. C. R. Soc. de biologie, 1884-3959, 640.
14. FODOR. Fermentforschung, 3-3, pag. 193.
15. HOEBEB. *Physik. Chemie der Zelle u. Gewebe*. Lipsia, 1914, pag. 73.
16. KRAUSS. Samml. kl. Vortr., 1914-237, 239.
17. KYLIN. Acta medica scandinavica, 53-6.
18. BAGLIONI. *Trattato di fisiologia G. Aducco.*
19. BERT, cit. da LUCIANI.
20. CANNON, cit. da TIGERSTAEDT. Lehrb. d. Physiologie, 1920, vol. I, 437.
21. LUCIANI. Archivio per le Scienze mediche. 1877.
22. EBSTEIN. *Die Zuckerharnruhr*. Wiesbaden, 1887.
23. EBSTEIN & SCHULTZE. Virchow's Arch., 134-475.
24. NASSE. Pflüger's Arch., 15-471.
25. SCHIERBECK. Skandinavisches Arch. f. Physiol., 3. 1891
26. PLOTNIKOFF. Ztschr. f. physikalische Chemie, 53-605.

Roma, 1921 — Tip. Cartiere Centrali. L. POZZI, *resp*.

Anno XXVIII Roma, 1 Ottobre 1921 Vol. XXVIII-M (fasc. 10)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

DIRETTA DAL

Prof. VITTORIO ASCOLI

Direttore della R. Clinica Medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO:

I.

I' Clinica Medica della R. Università di Napoli
diretta dal prof. A. Cardarelli.

Su di un caso di morbo di Erb-Goldflam

per il prof. Luigi D'Amato, aiuto e libero docente di Clinica e di Patologia Medica.

Sebbene i casi pubblicati di malattia di Erb-Goldflam ormai non si contino più, tuttavia ritengo non inutile pubblicarne uno capitato in Clinica qualche anno fa, che presentava particolarità degne di essere rilevate.

L'infermo fu presentato in iscuola dal mio illustre Maestro, poco dopo la sua ricezione in Clinica, quando la malattia non era stata ancora studiata in tutti i suoi dettagli. Il Maestro vi dedicò ciò non di meno una delle sue lezioni mirabili per la lucidezza e la profondità del ragionamento clinico, e volle, per sua benevolenza, affidare a me il compito di completare lo studio dell'infermo: del che mi gode l'animo di rendegli pubbliche e vivissime grazie.

Ecco la storia clinica:

Primiano Augello, di anni 18, da Lesina, pescatore.

Genitori viventi e sani. Ha perduto quattro fratelli in tenerissima età e anche qualche giorno dopo la nascita, ma non sa dire di che malattia. Un fratello e una sorella stanno bene. Pare che la madre non abbia avuto alcun aborto. Non vi è nessun dato ereditario degno di rilievo, specie per ciò che riguarda malattie nervose.

L'infermo racconta di avere inteso dalla madre che fino all'età di tre anni non camminava e che le sue ossa erano deformate ed ingrossate. Ma un po' alla volta, col crescere degli anni, lo sviluppo scheletrico andò migliorando fino a diventare rigoglioso, com'è attualmente; e fin dall'età di 9 anni l'infermo poteva attendere a lavori duri, perchè trasportava pietre sulle spalle.

All'età di 13 anni ebbe a soffrire, per 2-3 mesi, un catarro bronchiale, di cui guarì completamente. Nell'agosto 1917 ammalò di febbri malariche per un paio di settimane.

Non ha avuto mai contatti con la Venere; ha fatto un certo abuso di vino e di bevande spiritose. Non ha sofferto reumatismo acuto, sebbene il suo mestiere di pescatore lo abbia esposto di continuo al freddo umido.

Nel decembre del 1917 l'infermo fu preso da una tonsillite accompagnata da febbre non molto alta e da dolori reumatoidi vaganti. In una quindicina di giorni ne guarì e riprese il lavoro; ma pochi giorni dopo dovette passare una intera notte invernale all'aperto, sulla sua barca di pescatore; s'intirizzì per il freddo e ne riportò una cefalea frontale e dolori alle mani, così forti che gli impedivano di articolare le dita. Ritornato a casa il mattino seguente, dopo essersi ben riscaldato, riacquistò tutti i movimenti delle mani, ma il mal di capo persistette e non lo lasciò per qualche mese.

Già in questo periodo l'infermo ebbe a notare, qualche giorno dopo l'inizio della cefalea frontale, che non poteva camminare a lungo, perchè si stancava presto, e non riusciva neanche a rimanere per qualche tempo all'in piedi.

Nel gennaio successivo i disturbi si aggravarono, perchè alla facile stanchezza delle gambe si aggiunse quella delle braccia; e infatti l'infermo non riusciva più a tenere stretta la corda delle reti pescherecce, la quale gli scappava facilmente di mano. A poco alla volta la debolezza si andò propagando ai muscoli del tronco e a quelli della nuca, tanto che l'infermo non riusciva più a tenere per molto tempo la testa diritta sul collo, ed era costretto a sorreggerla con le mani e poi a poggiarla sur un guanciale. Progredendo la malattia, egli cominciò a notare che mentre mangiava, si stancava di masticare ed era costretto a fermarsi per qualche tempo, e si pronunziò anche l'abbassamento delle palpebre superiori in ambo gli occhi.

Perfino la deglutizione in alcuni giorni diventava difficile; sicchè l'infermo, dopo avere ingoiato parecchi bocconi, aveva la sensazione come se qualcuno di essi rimanesse fermo nell'esofago, ed era costretto a mandarlo giù bevendo dell'acqua.

Non ha avuto alcun disturbo nella favella, nel senso che poteva parlare a lungo senza stancarsi.

Per più di un mese l'infermo fu costretto a rimanere a letto a causa di questi disturbi; ma un po' alla volta è andato migliorando, senza fare cura di sorta. Quando si alzò si accorse che camminava dondolandosi.

L'infermo entrò in Clinica l'8 aprile 1918.

Stato attuale. — Esame generale: giovine di buona costituzione; sviluppo scheletrico eccellente; statura superiore alla media; nutrizione appena un poco scaduta; colorito roseo. L'esame glandolare non fa rilevare nulla d'importante. Assenza di edemi. Decubito indifferente. Temperatura normale. Polsi e respirazioni normali.

Esame del sistema nervoso: Psiche integra, normale l'affettività, ben conservata la memoria e l'intelligenza. L'infermo può mantenere per lungo tempo l'attenzione tesa, senza esaurirsi.

Riesce ad arricciare bene la fronte e a corrugare le sopracciglia; ma è notevole il fatto che se lo s'invita a guardare in alto, egli ruota bene i globi oculari all'insù, ma non arriccia contemporaneamente la fronte (segno di Joffroy). Integri i movimenti delle palpebre e degli occhi. Egualmente ben conservati sono i movimenti delle labbra e degli altri muscoli della faccia. Non vi è il segno di Gowers, poichè quando l'nfermo ride, si contraggono bene anche i muscoli zigomatici.

Ben conservati sono anche i movimenti della lingua e del velopendolo. In generale si può dire che non vi è paralisi di nessun gruppo muscolare sia negli arti sia nel tronco. La forza muscolare però è notevolmente diminuita; infatti il dinamometro segna all'incirca 15 tanto a destra quanto a sinistra.

Il fenomeno più importante da notare è questo, che i muscoli si stancano molto facilmente. Infatti, se s'invita l'infermo a flettere e ad estendere ritmicamente l'avambraccio sul braccio, egli può farlo per una trentina di volte, dopo di che l'arto diventa incapace di muoversi più oltre. Lo stesso accade se s'invita l'infermo ad aprire e chiudere gli occhi ritmicamente; anche questi

movimenti possono essere fatti per alcuni minuti, dopo dei quali l'infermo si trova nella impossibilità di seguitare a compierli. Molto evidente apparisce questo disturbo della facile esauribilità muscolare durante il cammino. Innanzi tutto si nota che l'infermo anche prima di stancarsi, cioè appena comincia a camminare, lo fa dondolandosi in modo da riprodurre perfettamente la così detta «andatura anserina»; ma poi colpisce il fatto che egli, dopo aver camminato per pochi minuti, è costretto a fermarsi ed a mettersi seduto, se non vuol cadere. Dopo pochi minuti di riposo, l'infermo è in grado di riprendere il cammino, ma sempre per pochissimo tempo. Alla fine del cammino egli non prova altra sensazione che quella di una profonda stanchezza, ma non avverte crampi ai polpacci nè altri disturbi della sensibilità.

Deve essere espressamente notato che, per confessione dell'infermo, ripetutamente controllata in Clinica, il grado della esauribilità muscolare non è eguale in tutti i giorni nè in tutte le ore, poichè vi sono giorni ed ore in cui è meno pronunziata e vi sono giorni in cui lo è di più.

E va notato inoltre che la esauribilità muscolare è più accentuata nel lato destro che in quello sinistro.

Non vi è disturbo della stazione: l'infermo si regge bene all'in piedi, tanto ad occhi aperti quanto ad occhi chiusi. L'andatura invece è dondolante e, come si è detto, somiglia perfettamente alla nota «andatura di oca».

Le diverse sensibilità, tattile, dolorifica, termica, barica, muscolare, sono completamente integre; anche i sensi specifici sono ben conservati.

Il campo visivo ricercato coi diversi colori non apparisce ristretto.

Il riflesso addominale è assente; conservato quello cremasterico e l'ipogastrico. Riflesso plantare normale. Il riflesso patellare e quello del tendine di Achille sono un po' esagerati, ma non vi ha clono del piede nè della rotula. Il riflesso oculo-cardiaco di Dagnini-Aschner è presente (il polso è diminuito una volta da 74 a 60 a minuto).

Facendo arrivare all'occhio un forte stimolo luminoso, si nota che la pupilla diventa dapprima miotica e poi midriatica; facendo persistere sempre lo stimolo, si vedono alternative di lievi restringimenti e di dilatazioni del fondo pupillare; ma in ultimo prevale la midriasi. Facendo cessare lo stimolo, la pupilla rimane fortemente midriatica.

Non vi è invece astenopia accomodativa, perchè infatti l'infermo può fissare da vicino un piccolo oggetto per più di cinque minuti senza stancarsi.

Nessun disturbo a carico degli sfinteri.

Esame dei muscoli: Non vi sono alterazioni apprezzabili del tono muscolare. Sui muscoli non si provocano movimenti fibrillari. Non si notano vere atrofie in nessun gruppo muscolare del cingolo scapolare e degli arti superiori, però è evidente una notevole flaccidezza specialmente nei muscoli delle braccia e degli avambracci.

Parimenti non si notano apparenti atrofie nei muscoli degli arti inferiori nè in quelli del cingolo pelvico; ma è evidente che la funzione di questi ultimi muscoli deve essere notevolmente turbata, dal momento che l'infermo non può camminare che dondolandosi.

Egli si regge bene sull'arto inferiore sinistro, ma non regge quasi per nulla su quello destro. Se cade a terra, si rialza con un po' di difficoltà, ma senza aver bisogno di puntellare le braccia sulla ginocchia. Non vi è apprezzabile incurvamento lordotico della colonna vertebrale. Non vi sono accumuli abnormi di tessuto adiposo.

Disturbi trofici e vasomotori. — L'infermo suda facilmente e qualche volta avverte una forte sensazione di freddo alle mani e ai piedi. Va soggetto anche facilmente ad arrossamento delle mani e dei piedi non che del viso.

Egli ha osservato, e noi abbiamo controllato, che qualche volta un orecchio è rosso e l'altro è pallido, ed assicura che qualche volta, specie quando fa caldo, ha dei gonfiori al viso ed ai piedi, che durano poche ore.

L'infermo presenta in modo evidente le così dette strie meningitiche del Trousseau. Infatti, se si striscia a mala pena coll'unghia su di un punto qualunque della pelle, si determina dopo pochi minuti una stria fortemente rossa, che permane per molto tempo; e basta premere col dito su di un punto qualunque della pelle perchè vi appaia poco dopo una chiazza rossa.

Non vi sono alterazioni visibili dei capelli nè vi sono anomalie a carico delle unghie. Vi sono invece delle alterazioni trofiche localizzate nel palmo delle due mani, consistenti in questo che cioè la pelle apparisce tutta bucherellata. Vi sono infatti una quantità enorme di piccole desquamazioni epidermoidali di grandezza variabile da un acino di miglio ad una lenticchia. Queste desquamazioni sono a contorni netti, per lo più rotondeggianti, ed interessano soltanto l'epidermide. Esse non presentano alcun segno di processo infiammatorio e sono del tutto indolenti e non pruriginose. Si presentano nettamente simmetriche, sono circoscritte al palmo della mano, ma risparmiano le regioni tenari, e si diffondono un poco alla pelle che ricopre le prime falangi delle dita. Nulla di simile si osserva nelle regioni dorsali delle mani e nei piedi, nè in altri punti del corpo.

I genitali sono sviluppati normalmente.

Esame della milza: La milza deborda dall'arco costale di sinistra per 2-3 dita trasverse. Limite super. alla 9ª cost., lungo l'ascell. poster.; limite anter. ascellare anteriore.

Fegato in limiti normali.

Cuore nei confini normali. Toni fisiologici.

Polsi 72 a minuto. Pressione sanguigna massima, presa coll'apparecchio di Riva-Rocci, 120.

Nè il polso nè la pressione sanguigna hanno subìto oscillazioni di grande rilievo dopo il cammino e gli sforzi muscolari. Non vi è stato aumento del diametro trasversale del cuore.

Apparato respiratorio sano.

Disturbi subbiettivi e funzionali: L'infermo attualmente deglutisce bene e può mangiare e parlare a lungo senza stancarsi. Va ancora soggetto ogni tanto a cefalea frontale. Non ha rachialgia. Va soggetto ogni tanto a parestesie (senso di formicolio) agli arti. Appetito e digestione ottimi.

Esame radiologico (eseguito dal prof. A. Coppola): L'esame radiologico del mediastino non fece vedere ombre anormali. Così anche l'esame radiologico della sella turcica e delle ossa lunghe non mostrò particolarità degne di rilievo.

Esame del sangue: Globuli rossi 4,850,000. Globuli bianchi 8,000. Emoglobina 90 (al Fleischl). Formola leucocitaria: Polinucleari neutrof. 66 %. Eosinofili 1 %. Basofili 0,5 %. Grandi mononucleari 6 %. Linfociti grandi 4 %. Linfociti piccoli 22 %.

Prova di Wassermann: Negativa.

Esame delle urine: Nulla d'importante.

Prove farmacodinamiche: Furono iniettate: l'adrenalina (Clin), la pituitrina, l'atropina, la pilocarpina. Senza riferire qui minutamente i risultati delle diverse e ripetute osservazioni, dirò solo che l'infermo ebbe una reazione normale a tutte le sostanze adoperate, meno che alla pilocarpina, che, alla dose di 1 centigrammo, provocò sudorazioni profusissime ed esagerato e spiccato senso di malessere generale.

Esame elettrico: La reazione miastenica, saggiata sul muscolo flessore delle dita della mano di destra, risultò positiva sia col metodo di Jolly sia con quello del tetano faradico. Anche col dinamografo si potè mettere in evidenza la facile esauribilità dei muscoli delle mani.

Ecco ora i risultati dell'esame elettrico dei nervi e dei muscoli:

ESAME ELETTRICO.

NERVI	Eccitabilità Galvanica		Eccitabilità Faradica	
Nervo facciale destro	2	M. A.	9.8	cm. della slitta
Nervo facciale sinistro	2	»	9.5	»
Nervo mediano d.	3	»	8.5	»
Nervo mediano s.	3	»	8.3	»
Nervo cubitale d.	3	»	8.3	»
Nervo cubitale s.	3	»	8.5	»
Nervo radiale d.	3	»	8.2	»
Nervo radiale s.	3	»	8.5	»
Nervo peroneo d.	6	»	6.3	»
Nervo peroneo s.	7	»	6.5	»
Nervo tibiale posteriore d.	6	»	6.3	»
Nervo tibiale posteriore s.	6	»	6.5	»

MUSCOLI	Eccitabilità Galvanica	Eccitabilità Faradica
Muscolo bicipite brachiale d.	1 M. A.	8.6 cm. della slitta
Muscolo bicipite brachiale s.	2 »	8.5 »
Muscolo deltoide d.	2 »	7.5 »
Muscolo deltoide s.	1 »	7 »
Muscolo lungo supinatore d.	4.5 »	6.8 »
Muscolo lungo supinatore s.	5.5 »	7 »
Muscolo fless. superiore delle dita d.	4 »	6.8 »
Muscolo fless. superiore delle dita s.	2 »	7 »
Muscolo abduttore del mignolo d.	3 »	6.5 »
Muscolo abduttore del mignolo s.	3 »	6.5 »
Muscolo abduttore breve del pollice d.	3 »	6.5 »
Muscolo abduttore breve del pollice s.	3 »	6.8 »
Muscolo sottospinoso d.	4 »	5.8 »
Muscolo sottospinoso s.	4.5 »	5 »
Muscolo tricipite brachiale d.	3.5 »	6.5 »
Muscolo tricipite brachiale s.	3.5 »	6.5 »
Muscolo comune estens. delle dita del piede d.	6.5 »	4.5 »
Muscolo comune estens. delle dita del piede s.	6.5 »	4.3 »
Muscolo peroneo lungo d.	7 »	3 »
Muscolo peroneo lungo s.	6.5 »	3.5 »
Muscolo tibiale anteriore d.	7.5 »	4 »
Muscolo tibiale anteriore s.	6 »	4.5 »
Muscolo gastrocnemio d.	7 »	5.8 »
Muscolo gastrocnemio s.	8 »	4.5 »
Muscolo grande gluteo d.	14 »	3.2 »
Muscolo grande gluteo s.	11 »	4 »
Muscolo medio gluteo d.	16 »	3.2 »
Muscolo medio gluteo s.	11 »	3.5 »
Muscolo quadricipite fem. (v. esterno) d.	6.5 »	4.5 »
Muscolo quadricipite fem. (v. esterno) s.	8 »	4 »

Su nessuno dei muscoli esplorati si è notata inversione della formula normale di contrazione.

Quando l'infermo entrò in Clinica, nell'aprile del 1918, alcuni dei fenomeni caratteristici della malattia si erano già dileguati, come la ptosi palpebrale, la debolezza dei muscoli nucali, la facile stanchezza nel masticare e nell'ingoiare; ma persisteva la facile esauribilità negli arti, l'andatura anserina e gli altri fenomeni rilevati più su. L'esauribilità muscolare era spiccatissima; l'infermo non poteva dare che pochi passi chè era colto dalla stanchezza ed era costretto a sedere.

Sottoponemmo pertanto l'infermo ad una cura di adrenalina. Avemmo l'impressione che egli non ne ricavasse un benefizio notevole immediato; ma è certo che sotto i nostri occhi, anche dopo aver sospeso l'uso dell'adrenalina, l'infermo continuò a migliorare lentamente, ma progressivamente. Alla fine di giugno, pochi giorni prima che l'infermo uscisse dalla Clinica, la sua forza muscolare misurata col dinamometro segnava 40 a destra e 30 a sinistra, mentre nei primi giorni aveva segnato 15 in ambo i lati.

Il paziente poteva percorrere da due a trecento metri di seguito prima di avvertire senso di stanchezza, ed anche la andatura anserina era diventata un po' meno spiccata. Egli riusciva a salire e a scendere delle brevi gradinate, sia pure con un po' di difficoltà, mentre nelle prime settimane ciò gli era riuscito completamente impossibile.

Questo miglioramento progressivo continuò anche quando l'infermo tornò nel suo paesello, tanto che nel giro di pochi altri mesi, egli si potè considerare completamente guarito. Malgrado le sue proteste e i certificati medici, fu assunto in servizio militare e compì il suo dovere quale soldato di marina su di una nave da guerra. Mandato in congedo, è ritornato al suo faticoso mestiere di pescatore, esercitandolo validamente, senza provare mai il più piccolo accenno alla malattia sofferta. Di ciò mi ha fatto fede il medico condotto del suo paese, Dr. De Cesare, al quale ho avuto cura di chiedere notizie precise dell'infermo.

Sicchè dobbiamo ritenere che l'Augello sia guarito del tutto della sindrome miastenica presentata, e tale guarigione dura stabilmente da più di due anni.

Una lunga e minuta discussione diagnostica sul caso riferito sarebbe davvero oziosa. Basta tener presente il modo col quale si sono svolti i diversi fenomeni della malattia, per riconoscere in essa il quadro clinico classico del morbo di Erb-Goldflam.

La facile, morbosa stanchezza dei muscoli degli arti, del tronco e della nuca, la ptosi, la facile stanchezza nel masticare e nell'ingoiare, la presenza della reazione miastenica, l'assenza di fenomeni degenerativi a carico dei muscoli, non lasciano alcun dubbio sulla natura della malattia.

È facile, infatti, escludere qualsiasi altra delle malattie con le quali potrebbe andar confusa. Nessuno vorrà pensare alla neurastenia, nella quale non si osserva nè la ptosi, nè la paresi dei muscoli nucali, nè la facile stanchezza nel masticare e nel deglutire, nè l'andatura dondolante.

Come anche non è possibile pensare a nessuna delle forme di atrofia muscolare progressiva, malgrado la flaccidezza e la evidente debolezza di alcuni gruppi muscolari, specialmente del bacino, per la ragione fondamentale che nel nostro infermo non vi erano atrofie vere, bene apprezzabili, non vi era reazione degenerativa dei muscoli, la debolezza muscolare non fu progressiva ma regressiva fino alla guarigione completa. Per le istesse ragioni non sarebbe sostenibile una diagnosi di polioencefalite o di polioencefalomielite nè quella di polinevrite.

Tanto meno è lecito pensare a qualcuna delle affezioni organiche bulbari, per la valida ragione che quando l'infermo è capitato alla nostra osservazione i fenomeni che potrebbero essere attribuiti al bulbo erano già scomparsi, e non vi erano segni di degenerazione nei muscoli innervati dal bulbo.

Neanche è lecito mettere in discussione una forma di polimiosite, essendo mancati i dolori muscolari spontanei e provocati, la tumefazione dei muscoli, le alterazioni caratteristiche della pelle sovrastante ai muscoli colpiti, l'indebolimento o l'abolizione dei riflessi, ecc.

Si trattava dunque nel nostro infermo sicuramente di una forma di morbo di Erb-Goldflam ad andamento benigno, poichè nel giro di pochi mesi già alcuni dei fenomeni caratteristici si erano dileguati, ma quelli che erano rimasti non lasciavano alcun dubbio sulla natura della malattia.

Il nostro caso si presta a fare qualche rilievo sulla etiologia ancora così poco nota del morbo di Erb e su alcuni particolari clinici.

È noto che parecchi fattori morbosi sono stati incolpati di provocare la miastenia grave. Il Massalongo e il Levi insistettero moltissimo sulla predisposizione ereditaria del sistema nervoso. Altri invocarono l'affaticamento muscolare (Sossedorf, Vizioli); altri, e sono i più, le infezioni e le intossicazioni (Gowers, Dodd e Woodwark, Eisenlohr, Gruner, Murri); altri la gravidanza e l'allattamento (Duprè e Pagniez, Kohn, de Buck e Broeckaert): condizioni alle quali altri Autori attribuiscono soltanto la proprietà di aggravare la malattia e non di provocarla (Senkler, Hall, Burr e Carthy, Goldflam. Grocco). Vi è un caso del Raymond in cui la malattia ha esordito dopo una violenta emozione e in cui i fenomeni si accentuavano dopo le emozioni. Ma parecchi altri Autori invocano le cause reumatizzanti: così in un caso

illustrato da Hey, i primi fenomeni del male sorsero dopo che l'inferma si era esposta per 3 ore al vento e alla pioggia; in un ammalato studiato da Buzzard la malattia si cominciò a manifestare dopo un bagno; in un altro di Buist e Wood dopo una lombaggine; in un altro di Clifford Albutt dopo un raffreddamento.

Eguale momento etiologico figura nel caso illustrato da Albertoni. L'infermo aveva lavorato un giorno intero sotto la pioggia ed era tornato a casa la sera, sudato e bagnato: il giorno seguente cominciarono i primi fenomeni della miastenia.

L'azione del raffreddamento è ben chiara nel caso nostro. I primi fenomeni della stanchezza muscolare esordirono nell'infermo all'indomani di una notte d'inverno passata all'aperto, su di una barca peschereccia. E l'azione del freddo dovette essere così intensa, che l'infermo ne riportò dolori forti alle mani ed impossibilità di muovere le dita, fino a che non potè riscaldarsi presso il focolare della sua povera casetta.

È notato che in alcuni casi la malattia è stata preceduta o si è iniziata con dolori reumatoidi nei più diversi punti: così in due casi di Grocco, in un caso di Vizioli, in un altro di Buist e Wood, in un altro di Schüle, in un altro di Hey, in uno dei casi di Albertoni.

Qualche volta la miastenia s'inizia con forte cefalea, di durata più o meno lunga. Il fenomeno fu evidente nel caso nostro ed è notato in altri casi.

L'Erb la notò costantemente nei tre casi che gli servirono per dare la prima descrizione della malattia nel 1879. Fu notata anche dal Murri, dal Guthrie, dall'Albertoni e dal Frugoni.

Uno dei fenomeni più importanti che richiamarono la nostra attenzione nel caso esaminato era senza dubbio l'andatura speciale che presentava l'infermo. Egli camminava dondolandosi e la sua andatura rammentava perfettamente la caratteristica «andatura di oca» che presentano gl'infermi colpiti da distrofia muscolare progressiva. È degno di nota che tale andatura era diventata abituale fin dall'inizio della malattia e non poteva essere attribuita alla stanchezza di alcuni muscoli, poichè era un fenomeno permanente, che si osservava anche prima che apparissero i segni dell'astenia caratteristica.

Questo fenomeno è estremamente raro nel morbo di Erb. Percorrendo la letteratura oramai ricca di questa malattia, non ho trovato che un'osservazione di Grocco del 1896, in cui si parla di deambulazione dondolante o steppante, una di Duprez e Pagniez nel 1905, ed un'altra di Guasconi e Lombi del 1900, in cui fu notato che l'infermo camminava barcollando.

Questo disturbo dell'andatura ci obbligava a fare un esame minuto dei muscoli del bacino. Ebbene noi non riuscimmo a mettere in evidenza atrofie in nessuno di questi muscoli; però era evidente uno stato di debolezza funzionale in parecchi di essi e specialmente nei glutei di destra; come risultava evidente dall'esame elettrico una diminuzione dell'eccitabilità galvanica e faradica di parecchi muscoli e specialmente di quelli del bacino.

Era appunto a questa spiccata debolezza dei muscoli pelvici, assai più pronunziata a destra, che si doveva attribuire l'andatura di oca, la difficoltà che provava l'infermo di rialzarsi da terra e di mantenersi sull'arto inferiore destro.

Questi fatti ci menano a considerare l'importanza che hanno le lesioni muscolari permanenti nel morbo di Erb-Goldflam.

È noto che all'infuori del classico disturbo della facile stanchezza dopo il lavoro, i muscoli del miastenico possono presentare due altri disordini permanenti; e cioè o uno stato di debolezza, di paresi permanente, limitato di solito a pochi muscoli o uno stato di ipotrofia egualmente limitata a pochi muscoli.

La debolezza permanente di alcuni muscoli fa parte del quadro morboso abituale della malattia; ciò accade per i muscoli nucali e per l'elevatore della palpebra; ma vi sono osservazioni abbastanza numerose le quali dimostrano che possono diventare paretici molti altri muscoli, tanto quelli innervati dai nervi cranici quanto quelli degli arti e del tronco.

Assai più raramente sono state segnalate atrofie circoscritte di alcuni gruppi muscolari.

Lo stesso Erb riscontrò in due casi una ipotrofia dei muscoli massateri e di alcuni muscoli della nuca. Giese e Schultze osservarono incipiente atrofia di alcuni muscoli della faccia. Osservazioni simili fece il Koiewnikoff.

Sossedorf in un caso constatò atrofia della lingua con aumento del tessuto adiposo interstiziale. Dreschfeld trovò anche lui non solo atrofia della lingua, ma anche atrofia dei deltoidi, degli sternocleido-mastoidei e dei trapezi; e fu così colpito da questi fatti, che diagnosticò nel suo caso una polioencefalomielite senza alterazioni anatomiche. Pel mise in rilievo un'atrofia della lingua. Borgherini trovò atrofia della lingua e delle labbra, non che dei muscoli del volto e di altri muscoli del collo, del petto e delle braccia; in questi muscoli si notava diminuzione dell'eccitabilità elettrica faradica e galvanica, sia che fossero a riposo sia che avessero lavorato.

Liefman riscontrò atrofia della guancia destra ed alterazioni quantitative della reazione elettrica. In un caso illustrato con grande acume clinico dal compianto prof. Grocco, fu notata una manifesta atrofia del labbro superiore, che si accoppiava ad assottigliamento della cute del naso. Vi era inoltre una diminuzione dell'eccitabilità elettrica molto considerevole in tutti i nervi e in tutti i muscoli, tanto alla corrente faradica che alla galvanica. Negli arti inferiori il disturbo raggiungeva il più alto grado, perchè con la corrente faradica non si riusciva a provocare nessuna contrazione e con la galvanica occorrevano correnti di 14-15 M. A. per ottenere contrazioni a mala pena percettibili. Non vi era però inversione della formula normale di contrazione.

Una lieve ipoeccitabilità alla corrente galvanica e alla faradica fu riscontrata nel campo dei due facciali e negli arti superiori, nel caso illustrato dal Frugoni.

Markelow nel 1911 riuscì a raccogliere ben 28 casi di morbo di Erb, nei quali i muscoli colpiti dalla miastenia mostravano contemporaneamente atrofia: colpito da questo fatto, egli arrivò fino ad ammettere che l'atrofia fosse un fenomeno non accidentale ma essenziale della miastenia.

Nel caso da lui riferito, vi erano modificazioni dell'eccitabilità elettrica dei muscoli proporzionate al grado della loro atrofia.

Hey riferisce un altro caso, nel quale oltre a modificazioni quantitative dell'eccitabilità elettrica, vi erano anche modificazioni qualitative, perchè le contrazioni provocate dalla corrente galvanica in parecchi muscoli erano torpide come nella reazione degenerativa.

Altri casi, in cui furono notate alterazioni quantitative della eccitabilità elettrica, furono descritti da Raymond e da Spiller e Buckmann.

Ora il caso nostro presentava questa singolarità: che l'infermo ebbe da principio paresi di molti gruppi muscolari, comprese quelle più frequenti e caratteristiche degli elevatori delle palpebre e dei muscoli nucali, ma ne guarì; mentre la paresi dei muscoli del bacino, assai meno frequente delle altre, rimase persistente; ciò che accade assai di rado nel morbo di Erb-Goldflam.

E l'altro fatto degno di nota nel nostro caso era la considerevole diminuzione dell'eccitabilità galvanica e faradica dei muscoli e dei nervi, spiccata specialmente negli arti inferiori e sopratutto nei muscoli del bacino; fatto non osservato frequentemente nei casi di miastenia grave, almeno nella misura in cui si presentava nel nostro infermo.

Un altro gruppo di fenomeni che richiamò la nostra attenzione nell'infermo Augello è il gruppo dei disturbi vasomotori e secretivi. Anche questi non fanno parte del corteo abituale dei sintomi del morbo di Erb-Goldflam. Nè l'Oppenheim nè altri trattatisti ne parlano; ma, percorrendo con accuratezza la letteratura, se ne trova fatta qualche rara menzione. Ora questi disturbi, che possono avere una certa importanza nella discussione patogenetica della malattia, meritano di essere accuratamente riferiti e analizzati.

Il Grocco notò nel primo caso, illustrato nel 1896, che esistevano disturbi vasomotori alla faccia, le estremità erano fredde e vi era scialorrea. Anche Dejerine e Thomas in un caso notarono scialorrea.

In uno dei due casi brillantemente illustrati dal prof. Albertoni vi era dermografismo molto spiccato, facilità di pallori e rossori subitanei, orripilazioni, sensazioni di caldo e di freddo.

Nel caso illustrato dal Grocco, nelle sue Lezioni, l'acuto compianto Clinico rilevava «turbe parestesiche vasomotrici e secretorie». Disturbi vasomotori hanno osservato nei loro casi anche il Murri e il Raymond.

Nel caso nostro i disturbi sensitivi, vasomotori e secretivi erano evidentissimi: l'infermo avvertiva una forte sensazione di freddo alle mani e ai piedi, altre volte avvertiva un formicolio; inoltre le estremità degli arti, il viso e le orecchie si arrossivano con grande facilità; e qualche volta abbiamo potuto constatare che uno degli orecchi era arrossato, mentre l'altro era pallido. Ed il disturbo vasomotorio arrivava fino al punto da provocare edemi fugaci, di poche ore, al viso e ai piedi. Sudava con facilità straordinaria, e la facile sudorazione delle mani gli aveva provocato quelle desquamazioni epiderminoidali circoscritte che abbiamo descritto più su.

Nel nostro infermo i riflessi tendinei erano alquanti esagerati.

Questo reperto corrisponde a quello che hanno notato la maggior parte degli osservatori. I casi di morbo di Erb nei quali fu notato il fenomeno opposto, cioè l'indebolimento dei riflessi tendinei, sono assai meno numerosi nella letteratura ed appartengono ad Oppenheim ed a Guastoni e Lombi.

Pochi osservatori hanno voluto vedere se i riflessi tendinei si esaurivano facilmente come tutti gli altri movimenti muscolari. I risultati sono stati contradditorii: alcuni, come Buzzard, Jolly, Albertoni li hanno trovati inesauribili; mentre altri come Higston e Stoddart, Dodd e Woodwark e Gowers li trovarono facilmente esauribili. Mai furono trovati assenti.

Anche a me sembrò opportuno di vedere come si comportava il riflesso rotuleo. Gli autori che mi avevano preceduto avevano osservato il riflesso direttamente: a me parve assai più conveniente di studiarlo col metodo grafico, che permette una più minuta analisi delle modalità del fenomeno. Il metodo grafico nello studio del riflesso rotuleo fu inaugurato dal Boeri e seguito dal Silvagni; ed ambedue questi autori vi dedicarono due interessanti pubblicazioni.

Con la tecnica indicata dal Boeri ho raccolto la grafica del riflesso rotuleo di destra (poichè a destra i fenomeni miastenici erano più spiccati). La slitta dell'ergografo di Mosso era caricata del peso di 1 Kgr. (v. tracc. I e II).

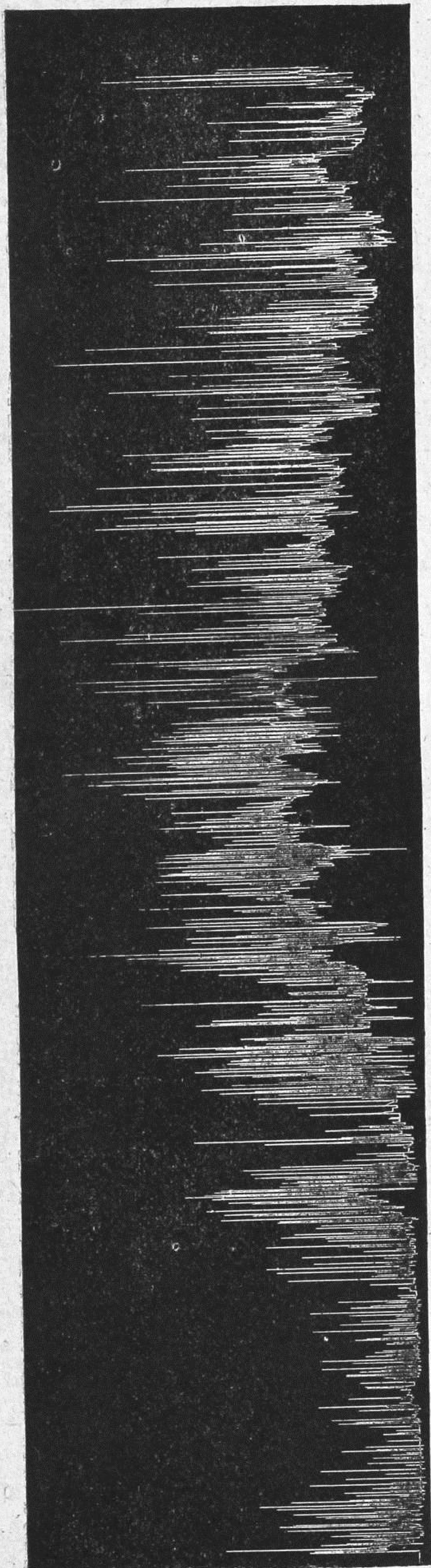
L'esame della grafica raccolta permette di fare qualche considerazione degna di rilievo.

Innanzi tutto è doveroso paragonarla con le grafiche raccolte in individui sani e in individui malati da Boeri e Silvagni. Questi egregi osservatori notarono concordemente che il tracciato ergografico degl'individui sani è costituito da contrazioni irregolari, che presentano frastagliature quasi ritmiche, alle quali si può ben dare il nome di aspetto ondulante dato loro dal Silvagni; e notarono che tale aspetto scomparisce nei casi nei quali il riflesso è molto esagerato, in modo che la linea ideale che unisce i vertici delle contrazioni rappresenta quasi una linea orizzontale. L'ergogramma normale presenta inoltre delle vere e proprie interruzioni, dopo le quali il muscolo torna a contrarsi nel modo caratteristico.

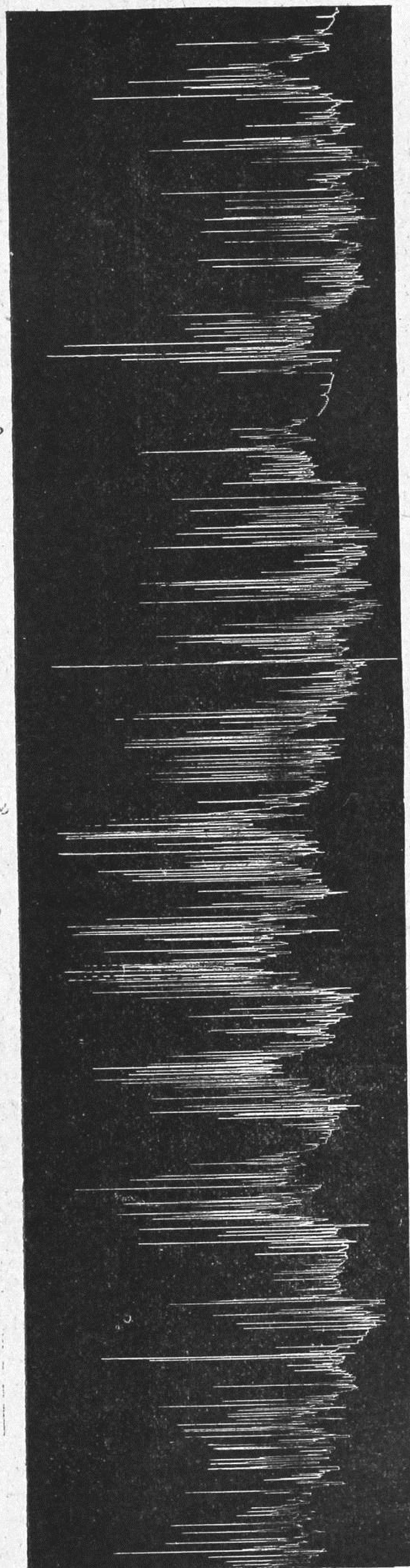
Ora l'ergogramma raccolto da me nel miastenico somiglia solo in parte a quello descritto da Boeri e da Silvagni. In fatti, se si fa attenzione alle singole contrazioni e si paragonano fra di loro, si può notare che esse sono ineguali, in modo che la linea ideale che congiunge i loro vertici è fortemente frastagliata e presenta un aspetto ondulante; come pure è agevole notare qua e là delle vere interruzioni, che da principio sono di brevissima durata, ma che verso la fine del tracciato raggiungono proporzioni abbastanza più considerevoli.

Ora tutti questi caratteri corrispondono quasi perfettamente a quelli riscontrati negl'individui sani da Boeri e da Silvagni.

Ma nel mio tracciato si osserva un altro fenomeno non privo d'interesse, ed è la presenza di enormi contratture. Mentre in tutti i tracciati di Boeri e in quasi tutti quelli di Silvagni la linea che congiunge i piedi delle curve di contrazione è decisamente e costantemente orizzontale, nel mio tracciato la linea si conserva retta solo per pochi minuti, all'inizio, e poi diventa fortemente e permanentemente ondulante, in modo da dar luogo alle così dette contratture. E le contratture che si osservano nel tracciato sono veramente enormi. Dicevo che nulla di simile si osserva nei tracciati di persone sane e malate raccolti dal Boeri; debbo aggiungere che solo in due grafiche del Sil-



TRACCIATO I (ridotto della metà)



TRACCIATO II, seguito di quello precedente (ridotto della metà).

vagni prese da un infermo di emiplegia e da un altro di paralisi pseudo-bulbare si vede un piccolo accenno di contrattura; ma il fenomeno è così poco accentuato, che il Silvagni non si ferma a discuterne l'importanza. L'esame della grafica da me raccolta fa vedere che il riflesso rotuleo nel nostro infermo si mostrò alquanto più esauribile di quello che non sia nei sani; infatti esso non solo presentò le piccole interruzioni fisiologiche, ma verso la fine del tracciato lasciò vedere delle interruzioni molto lunghe e in ultimo parve esaurito; ciò che non accade nei sani, specialmente nei casi nei quali il riflesso è alquanto vivace.

Che valore bisogna dare alla presenza della contrattura? Come abbiamo visto, non esistono finora osservazioni e ricerche sulle contratture dei muscoli eccitati per via riflessa; ma esistono invece numerose osservazioni, fatte specialmente dai fisiologi sulle contratture dei muscoli eccitati da correnti elettriche o direttamente o attraverso i nervi e sulle contratture dei muscoli affaticati dal lavoro volontario.

Io credo che noi possiamo utilizzare queste indagini per intendere la presenza delle contratture nel caso nostro.

Sarebbe un fuor d'opera riferire qui le opinioni discordi emesse sul significato di questo fenomeno dagli osservatori più antichi che si sono occupati dell'argomento (Hermann, Kronecker, Thiegel, Richet, v. Frey, Mosso, ecc.); ma mi limiterò a rammentare quanto è stato acquisito alla scienza in questi ultimi anni sull'interessante questione.

È merito del Bottazzi di avere sostenuto che la contrattura fisiologica del Thiegel è l'espressione motoria dell'esaltata funzionalità del sarcoplasma, e la Sig.na Ioteyko, la quale portò sull'argomento il contributo di ricerche molto interessanti, ha corredato di ulteriori prove la geniale ipotesi dell'illustre fisiologo napoletano.

Secondo queste vedute moderne dunque, il fatto fondamentale sarebbe la esaltata funzionalità del sarcoplasma, la quale può essere provocata da condizioni diverse. La condizione meglio nota è l'avvelenamento da veratrina; è lecito pensare che anche altri veleni possano esercitare sul muscolo un'azione analoga a quella prodotta dalla veratrina. Le due condizioni meglio note finora fra quelle capaci di provocare le contratture di Thiegel sono l'anemia del muscolo e l'affaticamento muscolare. In un caso di claudicazione intermittente ischemica di Charcot da me studiato alcuni anni or sono, potei provocare delle contratture colossali in alcuni muscoli, facendoli lavorare mentre ostacolavo la circolazione sanguigna con un laccio stretto attorno all'arto. Vi sarebbero buone ragioni per ritenere che questi disturbi circolatorî e la stanchezza agiscano anch'essi producendo una intossicazione muscolare; ma, sia comunque, anche a non volere generalizzare, è fuori dubbio che le contratture di Thiegel sogliono essere espressione di una intossicazione muscolare, sopra tutto quando appaiono precocemente.

La presenza di queste contratture così precoci e così spiccate nell'argogramma del riflesso rotuleo nel nostro infermo farebbe pensare dunque che il muscolo quadricipite si trovava sotto l'azione di una intossicazione. E questa conclusione, alla quale ci conducono le attuali conoscenze di fisiopatologia

muscolare, concorda perfettamente con quello che la maggior parte degli Autori sostengono a proposito della patogenesi del morbo di Erb, nel quale si ammette dai più che sia in gioco appunto una intossicazione.

Un'altra indagine credetti opportuno di fare. Volli, con la solita tecnica affaticare prima il quadricipite femorale destro con il lavoro ritmico a volontà, e quando il muscolo mostrava i segni della stanchezza, eccitavo il riflesso rotuleo.

Ebbene potei vedere che in quelle condizioni il muscolo non arrivava facilmente alla stanchezza completa; ma quando il muscolo rispondeva assai poco allo stimolo volitivo, non si riusciva a provocare il riflesso patellare nel lato affaticato, mentre mi fu agevole assodare che il riflesso era perfettamente conservato nel lato opposto.

Esposte così le particolarità cliniche del caso, cerchiamo ora di vedere qual'è la dottrina patogenetica che meglio può spiegarle.

Non è mio compito di esporre qui dettagliatamente tutto quello che si è scritto su questa malattia e tutte le ipotesi che sono state messe avanti; ma credo che sia non inutile rammentare sinteticamente i fatti acquisiti alla patologia della miastenia grave in questi ultimi anni, per vedere se essi possono essere utilizzati per formulare una dottrina patogenetica plausibile.

E questi fatti sono di triplice natura:

1° Alcuni riguardano il modo speciale di comportarsi dei nervi e dei muscoli di fronte agli stimoli ordinari;

2° Altri riguardano le alterazioni istologiche riscontrate nei muscoli;

3° Altri infine riguardano le lesioni riscontrate in alcune glandole endocrine.

Ed è su questi fatti che s'imperniano le più importanti ipotesi sulla patogenesi della miastenia grave.

Uno dei primi fatti fondamentali nello studio del morbo di Erb fu la scoperta della reazione miastenica fatta da Jolly, cioè la facile esauribilità dei muscoli alla corrente faradica.

Il Murri osservò poco dopo che i muscoli presentavano eguale esauribilità anche alle contrazioni volontarie raccolte con l'ergografo del Mosso.

Il Jolly notò che i muscoli miastenici esauriti dal lavoro volontario non rispondono più alla corrente faradica, e vicendevolmente un muscolo esaurito dalla corrente faradica non risponde più neanche allo stimolo volontario.

Ma questa proposizione fu corretta dal Murri, il quale trovò che un muscolo diventato quasi ineccitabile con la corrente indotta è tuttora molto eccitabile con la volontà e, generalizzando le ricerche, potè concludere che « la stanchezza muscolare non è assoluta, ossia eguale per tutti gli stimoli, ma relativa alle qualità dell'eccitante dei nervi ».

Un altro passo di grande importanza lo fece fare il Goldflam alla questione, quando dimostrò che « la reazione miastenica di un punto d' eccitazione nervea restava senza influenza sull'eccitabilità di un altro punto eccitabile del nervo medesimo, come pure che la reazione miastenica nei nervi non influiva sulla diretta eccitabilità dei muscoli corrispondenti; nè la rea-

zione miastenica provocata su di un muscolo aveva maggiore effetto sulla eccitabilità del nervo corrispondente.

In uno stesso muscolo la reazione miastenica provocata in un punto non parve esercitare un'influenza specifica su altri punti di esso ».

Questi fatti interessantissimi furono osservati anche dal Flora e dal Murri, il quale ne fece il punto di partenza di una finissima analisi del fenomeno miastenia, per vedere se esso fosse imputabile più ad un' alterazione dei nervi o ad un'alterazione dei muscoli. Il Murri ne concluse che la sede della miastenia non è da ammettere nei muscoli, ma nei nervi e più specialmente nel neurone periferico.

La fisiopatologia del morbo di Erb fu arricchita di nuovi dati mercè gli studi dell'Albertoni, il quale riuscì a mettere in evidenza uno stato d'ipotonia e di affaticamento dei grandi meccanismi automatici: respirazione, circolazione, termogenesi. E potè dimostrare un altro fatto interessantissimo, che cioè non solo la motilità ma anche alcune forme della sensibilità, pur non presentando alterazioni qualitative, presentavano una facile e rapida esauribilità.

Egli trasse da tutte le sue ricerche la conclusione che la miastenia grave consista « in una rapida esauribilità degli ordegni nervosi ad intermittente attività, in una ipotonia e in uno stato di perenne fatica degli ordegni ad attività costante ».

Non meno interessanti sono state le indagini e le discussioni sul valore e sul significato della reazione miastenica.

Il Tullio studiò gli effetti delle correnti indotte di intensità costante ma di varia frequenza, sulla reazione miastenica, e potè vedere, fra l'altro, che aumentando la frequenza dello stimolo faradico, il tetano si fa sempre più breve, ed infine si riduce ad una semplice scossa, e che il comportamento della sensibilità elettrica in rapporto alla frequenza dello stimolo faradico è eguale a quello della contrattilità. Egli rievocò vecchie ricerche di Schiff, di Wedensky, di Bernstein e di altri, dalle quali risultava provocato che anche in condizioni normali il tetano faradico non si produce più, quando la frequenza della corrente indotta oltrepassa alcuni limiti. Ma il fatto più importante messo in evidenza da Wedensky fu questo: che, variando in alcuni modi speciali la frequenza degli stimoli faradici, si produce nel muscolo una depressione della irritabilità, cioè un vero stato d'inibizione transitoria. E l'acuto osservatore potè stabilire che sono le placche terminali nervose quelle che perdono più facilmente la proprietà di trasmettere gli stimoli al muscolo; ma anche i nervi possono cadere in questo stato d'inibizione temporanea, di solito fugacissima, per la quale non solo possono diventare ineccitabili in un dato punto del loro percorso, ma possono non lasciare passare più gli stimoli applicati a monte del punto stesso. Vi sono delle sostanze (i narcotici, il fenolo, la cocaina) le quali applicate direttamente sui nervi possono favorire il sopraggiungere di questo stato speciale d'inibizione. In questi nervi e in questi muscoli gli stimoli faradici che in circostanze normali provocano un tetano forte e prolungato, producono invece dapprima una brevissima scossa iniziale e poi l'inibizione.

Ognuno vede di quanta importanza siano i fenomeni descritti dal Wedensky, e come essi aiutino a comprendere l'intima natura della reazione miastenica con la quale hanno tanta affinità.

Infine va ricordato un tentativo ingegnoso del Salmon, di mettere fuori causa i muscoli e i nervi che li governano, nel meccanismo della reazione miastenica. Secondo il Salmon, questa reazione sarebbe dovuta al fatto che gli stimoli elettrici non vengono più trasmessi dalla cute ai tessuti sottostanti. Tale perdita del potere di trasmettere gli stimoli elettrici sarebbe in rapporto con disturbi circolatori cutanei (spasmo vasale).

Con questa ipotesi il Salmon crede di potere spiegare tutti i fatti caratteristici, finora ritenuti inesplicabili, della reazione miastenica; ma le sue idee sono state vivamente oppugnate.

Un secondo ordine di studi intesi a dilucidare la patogenesi del morbo di Erb-Goldflam riguarda le alterazioni riscontrate nei muscoli.

Weigert nel 1901 descrisse per il primo delle alterazioni trovate nei muscoli di un infermo miastenico, nel quale all'autopsia si osservò anche un timo ingrossato e disseminato di noduli linfoidi. Nei muscoli esaminati (deltoide, diaframma) il Weigert trovò nel perimisio interno ed esterno la presenza di abbondanti cumuli cellulari insinuantisi fra le fibre e simili agli elementi trovati nel timo, e formazioni simili trovò anche nel cuore e nel pericardio.

Il Weigert interpretò come tumore maligno i noduli linfoidi del timo e ritenne che gli accumuli cellulari trovati nei muscoli fossero da interpretarsi come metastasi del tumore maligno del timo.

Alterazioni molto simili a quelle descritte dal Weigert furono descritte dopo da Goldflam (il quale però rivendicò a sè la scoperta delle lesioni muscolari), da Link, Buzzard, Borgherini, Marburg, Frugoni, Marinesco, Mandlebaum e Celler, Boudon e Lavastine, Knoblauch, Nazari, Csiky, Roussy e Rossi.

Nella descrizione di queste alterazioni vi è però qualche divergenza fra i diversi osservatori; ma queste divergenze diventano maggiori quando si passa alla interpretazione dei fatti.

Invero il Goldflam, in un caso nel quale i muscoli furono esaminati tanto per biopsia quanto dopo la morte dell'infermo, trovò dei cumuli cellulari raggruppati intorno ai vasi, formati da elementi simili ai linfociti e disseminati in un tessuto simile a quello adenoide, mentre le fibre contrattili avevano aspetto normale.

Liefmann trovò solo atrofia di alcune fibre muscolari.

Link trovò un reperto simile a quello di Weigert.

Buzzard, che potè disporre di un materiale relativamente ricchissimo, e propriamente di cinque autopsie, riferisce di avere osservato nei muscoli, oltre a lievi limitate alterazioni delle fibre muscolari, anche dei raggruppamenti cellulari, simili ai linfociti, irregolarmente disseminati, che egli interpreta come linforragie. Ma il fatto più nuovo e più interessante osservato dal Buzzard consiste in questo, che simili accumuli cellulari si osservavano

anche in altri tessuti diversi da quello muscolare, come nelle capsule surrenali, nel fegato, nella tiroide, nel pancreas e perfino in un ganglio spinale.

Il Sitsen avrebbe trovato questi gruppi cellulari solo nel fegato e non nei muscoli. Il Borgherini trovò solo alterazioni delle fibre muscolari e non gli accumuli cellulari caratteristici; mentre il Marburg trovò sia lesioni degenerative delle fibre sia gli accumuli cellulari.

Una descrizione molto dettagliata delle alterazioni muscolari la dobbiamo al Frugoni, il quale trovò che gli accumuli cellulari riscontrati nei muscoli sono costituiti da linfociti e da plasmazellen, e trovò alterazioni delle fibre, che consistevano in un intreccio di processi di atrofia, di necrosi e di degenerazione. Alterazioni presso a poco identiche trovarono Boudon e Laignel Levastine, Roussy e Rossi. Alterazioni degenerative trovarono parecchi altri osservatori; mentre altri asseriscono di aver trovato fatti di proliferazione connettivale interstiziale e perfino di fibrosi muscolare consecutiva alla atrofia (Mandlebaum e Celler).

Knoblauch infine descrisse una speciale trasformazione delle fibre muscolari a cui diede il nome di fibre pallide (*hellen Muskelfasern*).

La interpretazione di queste lesioni muscolari, descritte da diversi Autori e che in fondo non si differenziano molto fra loro, è stata assai meno concorde.

Così il Weigert, come abbiamo visto, interpretò gli accumuli cellulari dei muscoli come una riproduzione di un ipotetico tumore maligno del timo; Buzzard invece, seguito da Mandlebaum e Celler e da qualche altro, pensa che si tratti di vere linforragie. Marburg pensa alla natura prettamente infiammatoria delle lesioni; secondo lui, tutto il processo deve essere considerato come un processo di miosite a decorso speciale producente una degenerazione fibrillare discontinua (*discontinuirliche degenerative Myositis*).

Frugoni concluse anche lui le sue indagini coll'ammettere una forma infiammatoria cronica dei muscoli, ed eguale opinione esprime anche Knoblauch. Nazari, al contrario, fondandosi sulla scarsezza di Plasmazellen nel suo caso, dice che sebbene i focolai osservati abbiano qualche rassomiglianza con le infiltrazioni parvicellulari delle flogosi croniche, tuttavia non è permesso di pensare ad un vero processo infiammatorio, ma che piuttosto si deve ammettere l'esistenza di un processo *sui generis*, sulla cui natura non è permesso ancora di pronunziarsi. Eguale opinione aveva espresso anche il Link nel 903.

Il terzo ordine di fatti acquisiti alla patologia del morbo di Erb riguarda lo stato del timo.

Fin dal 1899 Oppenheim segnalava la presenza di un linfosarcoma del timo in un infermo di miastemia. Il Weigert nel 1901 in un caso di miastenia rinvenne, all'autopsia, al posto del timo, una massa infiltrata di noduli biancastri che egli interpretò di natura neoplastica.

Hödlmoser trovò persistenza del timo, senza infiltrazione neoplastica, e lo stesso reperto trovò il Link. Invece Hunn trovò un linfosarcoma del timo. Il Buzzard fra cinque casi trovò due volte piccoli residui del timo normale, le altre tre volte il timo era abbastanza grande, poichè in un caso conservava l'aspetto bilobato della prima età, pesava 41 grm., lasciava vedere i cor-

puscoli di Hassal in degenerazione calcarea e ialina e presentava numerose emorragie; in un altro il timo presentava una grossa cisti multiloculare, e in un terzo caso pesava grm. 9,5 ed era di costituzione normale.

Il Goldflam descrisse un caso in cui la morte dell'infermo si dovette attribuire ad un tumore mediastinico, diagnosticato clinicamente, ma non comprovato coll'autopsia.

Marinesco osservò presistenza del timo e così pure Booth (1909). Gruner (1905) trovò un grosso timo persistente oltre ad un moderato ingrossamento della tiroide e dell'ipofisi.

Mandlebaum e Celler (1908) osservarono un caso in cui fu asportato un timo voluminoso infiltrato da un tumore, che fu riconosciuto come linfangioendotelioma perilinfatico. Wiener (1910) trovò un tumore del timo.

Nazari (1910) riscontrò persistenza del timo.

Boudon e Laignel Lavastine (1909) trovarono un tumore voluminoso nella regione del timo.

Roussy e Rossi (1911) riferirono un caso nel quale si trovò all'autopsia persistenza del timo, stato congestivo delle capsule surrenali e della pituitaria.

È da notare però che in alcuni casi non si trovò nulla a carico del timo. Sono importanti, da questo punto di vista, il caso illustrato dal Frugoni, un altro più antico riferito da Raymond e Alquier, ed altri illustrati da Ketly e da Sitzen.

In fine va rammentato che in alcuni casi furono trovate alterazioni di altre glandole endocrine o accanto o al posto di quelle del timo.

Così Marinesco trovò, oltre la persistenza del timo, anche segni d'iperattività delle tiroidi e dell'ipofisi ed abbondanza di cellule collagene della tiroide; Boudon e Laignel Lavastine trovarono che la tiroide presentava un ispessimento del connettivo ed un aumento di vescicole colloidi in via di moltiplicazione.

Tilney trovò un adenoma dell'ipofisi, ma nulla a carico del timo.

Questi diversi fatti, che ho brevemente riassunto, hanno servito di base alle ipotesi che ancora si contendono il campo per spiegare la natura e la patogenesi del morbo di Erb.

Andrei troppo per le lunghe se volessi riferire qui minutamente tutte le discussioni fatte per sostenere o combattere le diverse ipotesi; ma credo opportuno di limitare l'esame solo ad alcuni argomenti che meritano di essere più accuratamente vagliati.

La credenza che il morbo di Erb fosse una malattia senza fondamento anatomico fu scossa dalle osservazioni fatte da diversi autori e riferite più su, le quali avevano dimostrato la non rara esistenza di lesioni anatomiche muscolari in questa malattia. Il Frugoni, dopo avere analizzato accuratamente i risultati anatomo-patologici ottenuti dai diversi osservatori e da lui, ed avere fatta una minuta analisi dei fenomeni clinici della miastenia, credette di potere trasportare dai centri nervosi nei muscoli la sede anatomica della malattia. « Il morbo di Erb, egli scrisse, è, anatomicamente almeno, una malattia del sistema muscolare striato... e la maggior parte dei suoi sintomi

trova semplice e facile spiegazione tenendo presenti le condizioni anatomiche del sistema muscolare ».

Alla dottrina muscolare si sono rivolte però delle obbiezioni, che si possono riassumere così:

1° Gli accumuli parvicellulari non sono stati riscontrati solo nei muscoli, ma anche in altri organi (fegato, surreni e perfino cervello);

2° le alterazioni muscolari mancano del tutto in casi in cui vi erano segni sicuri della malattia;

3° vi sono disturbi nel morbo di Erb che non si possono mettere in rapporto con lesioni muscolari;

4° è difficile concepire che delle lesioni muscolari istologiche permanenti producano disturbi funzionali instabili come sono quelli dei miastenici.

Alla prima obbiezione si è risposto osservando che non è facile dare un significato preciso alle alterazioni istologiche riscontrate nei muscoli. Nazari riferisce che lo stesso Ziegler non seppe pronunziarsi sulla loro natura.

Frugoni sostiene che non sia giusto identificare le alterazioni muscolari con quelle banali osservate negli altri organi.

Alla seconda obbiezione si è risposto che in taluni casi vi possono essere alterazioni della funzione muscolare, senza che abbiano avuto ancora tempo di costituirsi le alterazioni anatomiche dei muscoli.

Ma con la dottrina muscolare riesce difficile spiegare alcuni fatti clinici e sperimentali acquisiti alla patologia del morbo di Erb.

È merito dell'Albertoni l'aver dimostrato che in questa malattia non vi è soltanto una debolezza ed una rapida esauribilità della funzione motoria dei muscoli, ma vi sono anche i segni di una rapida esauribilità di altre funzioni più spiccatamente nervose, come la sensibilità cutanea, il tono del vago cardiaco, i riflessi vasomotori, il tono del centro respiratorio, la termoregolazione.

E clinicamente non sono molto rari i casi di morbo di Erb nei quali sono stati notati fenomeni che non hanno nulla a vedere con l'apparato muscolare.

Infatti qualche volta vi sono stati dei disturbi psichici (Hey); qualche volta dei disturbi della sensibilità.

Boudon e Laignel Lavastine in un caso notarono anestesia della cornea e del faringe; Booth osservò in un ragazzo di 11 anni una diminuzione della sensibilità tattile nella metà destra della faccia e nel braccio destro; Grocco notò delle turbe parestesiche. E parestesie vi erano nel caso da me descritto. Va pure ricordato che in un caso di Babinski e Charpentier i fenomeni della miastenia erano combinati con quelli della tabe. In un caso di Stern la miastenia si associò col morbo di Basedow.

Alquanto più frequentemente sono stati osservati disturbi vasomotori e secretivi, come ho riferito ampiamente più sopra. Qualche volta è stata osservata anche la cefalea, quale fenomeno iniziale, e poi sono state notate anche la vertigine, la diminuzione della vista e dei rialzi di temperatura di oscura origine.

È impossibile spiegare la presenza di questi fenomeni con la sola dottrina muscolare. È vero che tali fenomeni non si presentano con grande frequenza

negli ammalati di miastenia; ma è egualmente vero che nei casi in cui si presentano, rimangono inesplicabili con la sola dottrina muscolare.

Ma vi è di più: vi è difficoltà a pensare che anche il disturbo classico del muscolo miastenico possa dipendere da alterazioni istologiche permanenti del tessuto muscolare.

Il muscolo del miastenico, quando comincia a lavorare, si comporta nella maggior parte dei casi come un muscolo sano; esso perde rapidamente la sua eccitabilità per alcuni stimoli e la ricupera rapidamente col riposo. Ora noi siamo abituati a pensare che un tessuto intaccato nella sua integrità istologica debba essere leso permanentemente nella sua funzione. È un'osservazione questa così intuitiva che non è possibile dissimularne la grande importanza; e molto opportunamente vi ha insistito con l'abituale sagacia clinica il mio insigne Maestro prof. Cardarelli. Ed è giustizia riconoscere che di tale considerazione si era reso pienamente conto lo stèsso Frugoni, così tenace ed acuto assertore della dottrina muscolare, quando scrisse che il disturbo miastenico deve con tutta probabilità ascriversi più alle fibre muscolari apparentemente sane che a quelle degenerate, che sono incapaci di qualsiasi funzione.

Si aggiunga che tutti gli osservatori hanno messo in rilievo la incostanza e la saltuarietà dei fenomeni miastenici. È noto che la paresi di alcuni muscoli (specialmente dell'elevatore delle palpebre) può apparire e sparire con grande rapidità. È noto anche che tutti i fenomeni della malattia di Erb possono presentare delle remissioni o addirittura delle guarigioni apparenti per un tempo abbastanza lungo; ma — quello che è più interessante — sono stati notati aggravamenti o attenuazioni dei sintomi a seconda dei giorni o perfino nelle diverse ore del giorno!

Ed in vero nel primo caso illustrato dal Murri vi erano giorni in cui i fenomeni erano più gravi ed altri in cui lo erano meno; il Seiffer riferì un altro caso nel quale si aveva accentuazione dei sintomi nelle ore della sera; in uno dei casi illustrati dal Raymond i fenomeni erano più gravi la mattina e si dissipavano nel corso del giorno, però qualunque atto che si accompagnava ad una certa animazione e perfino i pasti bastavano per provocare una accentuazione dei fenomeni.

Spiller e Buckmann riferiscono un caso in cui le paresi dei muscoli oculari non erano dimostrabili di mattina, ma sorgevano nel corso del giorno.

Anche nel caso da me riferito la esauribilità muscolare, come è detto più su, raggiungeva gradi diversi a seconda dei giorni e nelle diverse ore del giorno.

È molto importante tener presente che in alcuni casi la malattia ha avuto evidenti recrudescenze o ricadute in seguito a brusche emozioni. È tipico fra gli altri uno dei casi riferiti dal Raymond: si trattava di un'inferma che dopo avuto un attacco di miastenia per alcuni mesi all'età di 12 anni ed esserne completamente guarita, vide, dopo parecchi anni, riapparire d'un colpo la sua malattia in seguito ad un'emozione violenta e, quasi guarita di questo secondo attacco, riebbe daccapo tutte le manifestazioni del male in seguito ad una nuova emozione violenta. In questo caso il Raymond credette di potere escludere nel modo più reciso l'isterismo.

È evidente che questa saltuarietà e questa incostanza dei fenomeni miastenici non si spiegano bene con la presenza delle alterazioni istologiche, finora descritte nei muscoli.

Siamo costretti a concludere dunque che neanche queste alterazioni possono spiegare il meccanismo patogenetico del disturbo miastenico. Ma, dall'altro canto non credo neanche che sia possibile svalutare completamente le ragioni le quali additano i muscoli e non i centri nervosi quale sede dei disturbi miastenici.

Come si fa a non tener conto che mentre i muscoli vengono trovati frequentemente alterati istologicamente, il tessuto nervoso è stato trovato quasi sempre normale? Se si considera che, secondo l'opinione espressa concordemente dalla maggior parte degli osservatori, nel morbo di Erb è in gioco una sostanza tossica, diventa molto significativa questa frequenza di alterazioni del tessuto muscolare di fronte alla integrità del tessuto nervoso; è lecito quindi ritenere che questa probabile sostanza tossica esplichi la sua azione nociva sul tessuto muscolare e non su quello nervoso.

E non è possibile non tener conto dell'altro fatto, che nel morbo di Erb si sono trovate spesso alterazioni dell'eccitabilità elettrica dei muscoli e perfino delle vere atrofie muscolari: fatti che non è possibile attribuire a banali lesioni nervose, data la integrità dei centri nervosi e dei nervi periferici.

Sicchè, quando andiamo a vagliare rigorosamente i fatti e le argomentazioni che possono servire per chiarire la patogenesi del morbo di Erb, noi ci troviamo di fronte a fatti ed argomenti che sembrano contraddittori, in quanto che alcuni militano efficacemente a favore, altri apertamente contro la dottrina che ripone nei muscoli la sede del disturbo fondamentale miastenico.

Ora a me sembra che questa contraddizione sia soltanto apparente.

Per quanto io creda che talvolta sia pericoloso appigliarsi ai criteri di analogia, ciò non di meno ritengo che non sia inutile richiamare alla mente gli studi fatti sulla patogenesi della miotonia, per cercare di penetrare più addentro nella patogenesi del morbo di Erb. Anche altri autori hanno ravvicinato la miotonia alla miastenia.

La patogenesi del morbo di Thomsen ha acceso discussioni ed ispirato ipotesi press'a poco identiche a quelle di cui ci occupiamo. È noto infatti che la miotonia fu creduta dapprima una psicosi dallo stesso Thomsen, poi una nevrosi ed infine una malattia dei muscoli. Ed anche nei miotonici il sistema nervoso fu trovato perfettamente integro e furono invece descritte fini alterazioni istologiche dei muscoli da osservatori accurati, fra i quali basterebbe rammentare Ballet e Marie e l'Erb.

Gli Autori ondeggiavano indecisi tra una nevrosi ed una miopatia, quando pure non creavano altre ipotesi più strane, come il Bechterew, il quale pensava a una malattia del ricambio materiale!

Nel 1900 ebbi occasione di occuparmi dell'argomento, e dopo avere vagliato i fatti fino ad allora conosciuti, credetti che non si potesse accettare nè l'ipotesi di una nevrosi nè quella di una banale miopatia caratterizzata da lesioni parenchimali ed interstiziali dei muscoli.

Ritenni che la malattia di Thomsen non potesse essere riguardata come una conseguenza delle alterazioni istologiche descritte nei muscoli, per parecchie ragioni, ma più di tutto perchè era difficile concepire che un disturbo essenzialmente transistorio com'è quello miotonico fosse l'effetto di alterazioni istologiche permanenti. Tuttavia credetti che non si dovesse ricercare fuori dei muscoli la patogenesi del disturbo miotonico ed avanzai l'ipotesi che esso dipendesse da «*un'alterazione funzionale della sostanza muscolare contrattile*». Tale alterazione, come era noto, poteva essere provocata anche dall'azione di alcune sostanze tossiche, come la veratrina ed altre.

Pochi anni dopo, la mia ipotesi venne dimostrata esatta dal nostro compianto prof. Pansini, il quale la suffragò di osservazioni e ricerche acute e rigorose e potè documentare in modo inoppugnabile che il muscolo miotonico funzionava come un muscolo veratrinizzato.

Il Pansini andò anche più oltre, e facendo tesoro delle geniali ricerche del prof. Bottazzi sulla diversa funzione degli elementi delle fibre muscolari, potè dimostrare che il fenomeno miotonico era dovuto più specialmente ad alterata funzione del sarcoplasma.

Ora io credo che per il morbo di Erb si debba seguire il medesimo indirizzo. Mentre si trovano gravi difficoltà a pensare che esso possa consistere in una nevrosi o in un processo di speciale miosite, vi sono forti ragioni per pensare che il disturbo miastenico dipenda da speciali alterazioni funzionali o delle terminazioni neuro-muscolari o delle fibre muscolari stesse.

Una delle ragioni più suggestive è, a parer mio, questa: che è possibile riprodurre la facile esauribilità dei muscoli con azioni locali esercitate direttamente sui muscoli stessi o sui nervi motori che li governano. Sono interessanti a tal riguardo gli studi di Wedensky, riferiti più su, dai quali risulta che variando in modo speciale la frequenza degli stimoli faradici, si può produrre nel muscolo uno stato di ineccitabilità transitoria, perchè le placche motrici terminali perdono la proprietà di trasmettere gli stimoli al muscolo. Anche i nervi possono con tale mezzo diventare ineccitabili, e — quello che è più importante — vi sono sostanze, come i narcotici, il fenolo e la cocaina, che applicate localmente sui nervi possono favorire moltissimo il sopraggiungere di questo stato di ineccitabilità temporanea. Qualche cosa di simile si può ottenere, anche, provocando disturbi locali di circolazione.

Alcuni anni or sono ebbi occasione di studiare minutamente un caso di claudicazione intermittente angio-sclerotica, e potei mettere in evidenza il fatto, che a me sembrò non privo d'interesse, che cioè nell'infermo studiato i muscoli appartenenti ai distretti vasali più attaccati perdevano piuttosto facilmente la eccitabilità per alcuni stimoli, ma la conservavano per altri, precisamente come accade nel morbo di Erb. Inoltre potei notare che tale fenomeno si osserva benissimo anche se si accentua il disturbo circolatorio della regione con lo stringere un laccio intorno alla radice dell'arto, a monte dei muscoli esaminati.

Le mie ricerche dimostrarono dunque in modo non dubbio che i disturbi circolatori alterano la funzione muscolare, producendo una diminuzione o addirittura la scomparsa temporanea della eccitabilità verso alcuni determinati

stimoli, e non verso gli altri, quasi all'istesso modo come accade nel morbo di Erb.

Se non m'inganno, anche nell'infermo di cui ci occupiamo vi era la prova dello stato anormale dei muscoli, poichè, come ho riferito più su, questi presentavano la precoce e costante comparsa delle contratture di Thiegel durante il loro lavoro; fatto che oggi si mette in rapporto a preferenza con uno stato d'intossicazione del muscolo.

E in ultimo va ricordato che anche clinicamente è stata dimostrata la possibilità di un'origine periferica della miastenia: dobbiamo infatti al Negro l'osservazione interessante che può insorgere una sindrome miastenica per lesione dei nervi periferici.

Nello stato attuale delle nostre conoscenze, noi possiamo ritenere dunque che accanto alle astenie di origine centrale esistano anche le astenie periferiche locali da mettere in rapporto con disturbi della eccitabilità dei nervi periferici e dei muscoli. Non vi è quindi nessuna difficoltà a pensare che nei malati di morbo di Erb, il fenomeno di astenia sia di origine periferica e si produca sotto l'azione di speciali circostanze.

Intesa così la dottrina muscolare può essere accettata senza gran difficoltà.

Ma con la dottrina muscolare non è chiarita ancora la patogenesi del morbo di Erb, poichè rimangono ad essere illustrate le cause che possono agire sulle terminazioni muscolari e sui muscoli, per provocarvi una così caratteristica modificazione della eccitabilità. A questo riguardo è opportuno rammentare che quasi tutti gli osservatori hanno caldeggiata l'ipotesi che nel morbo di Erb sia in gioco una sostanza tossica, di cui non si è saputo scrutare l'origine. Tutti i seguaci della dottrina muscolare si fermano a questo punto. E questo punto non si può dire sufficientemente chiarito nello stato attuale delle nostre conoscenze, ma tuttavia vi sono delle osservazioni che senza dubbio aiutano ad illustrarlo.

Rivolgiamo per un momento la nostra attenzione alla importanza delle alterazioni del timo nel morbo di Erb. La loro frequenza in questa malattia è tale che non si può considerare come una semplice coincidenza; e tale considerazione si è infatti imposta anche a coloro che erano tutt'altro che corrivi ad ammettere una origine timica del morbo di Erb come il Grocco, il Massalongo e lo stesso Frugoni.

La dottrina timica ha avuto dei forti avversari, fra i quali ricordo il Nazari. Le principali obiezioni mosse a tale dottrina sono queste: che i tumori del timo sono stati riscontrati raramente; che la persistenza del timo non deve essere considerata come patologica, rimanendo in limiti che possono essere considerati fisiologici; che i reperti istologici descritti nel timo persistente non differiscono affatto da quelli che sono stati osservati in soggetti normali.

Non si può disconoscere che queste obiezioni sono molto serie; ma occorre ripetere anche qui quello che si è detto in tante altre questioni, che cioè i fatti positivi debbono avere maggior valore di quelli negativi. In parecchi casi di morbo di Erb (e il caso da me riferito è di questi) è stato asserito

che il timo era normale, perchè all'esame semiologico e perfino all'esame radiologico esso non appariva ingrandito; ma è bene tener presente che non sempre si riesce con questi mezzi a dimostrare un ingrandimento di questo organo. È assai istruttivo a tal riguardo il caso riferito da Wiener, il quale con l'esame radiologico trovò normale il mediastino di un infermo di miastenia, mentre che invece all'autopsia ricontrò un tumore del timo. Sicchè solo nei casi venuti al tavolo anatomico si può giudicare dello stato di questo organo. Ora è indiscutibile che nel morbo di Erb il timo è stato trovato spesso iperplastico, qualche altra volta invaso da tumore. Ed anche nei casi nei quali macroscopicamente ed istologicamente fu trovato sano, non si può affermare in modo assoluto la mancanza di una disfunzione timica, se vogliamo giudicare coi criterii di analogia di quanto accade per le altre glandole endocrine.

La partecipazione del timo alla patogenesi della miastenia trova il suo appoggio anche su altri dati sperimentali, i quali, sebbene siano finora incompleti, dimostrano tuttavia il legame esistente fra timo e funzione muscolare. Parecchi osservatori hanno notato infatti che negli animali timectomizzati si determina una forte astenia muscolare (Tarulli e Lomonaco, Abelous e Billart, Klose e Vogt, Nordman e Hart); e, più recentemente, il Matti trovò non solo astenia muscolare, ma anche — fatto più interessante — dei processi degenerativi delle fibre muscolari con aumento del connettivo interstiziale.

Ed all'opposto, tanto il Müller nelle rane quanto il Del Campo nei mammiferi hanno potuto dimostrare che un muscolo affaticato acquista nuovo vigore dopo un'iniezione di estratto di timo, il quale agirebbe però, secondo il Del Campo, sul nervo e non sul muscolo.

Il timo iperplastico invece, secondo le ricerche di Hart e Bircher, sarebbe dotato di un alto potere tossico.

Questi fatti che ravvicinano la fisio-patologia del timo alla funzione muscolare sono del più alto interesse e, a parer mio, possono essere sfruttati per intendere la patogenesi del morbo di Erb. Essi costituiscono un vero anello di congiunzione fra la dottrina muscolare e la dottrina timica e ci permettono di pensare che queste due dottrine che finora si sono contese aspramente il campo, invece di escludersi fra di loro, si completino a vicenda. Noi potremmo *sospettare* che da un timo patologicamente alterato o da altre glandole endocrine possa partire quella ipotetica sostanza tossica che quasi tutti gli osservatori hanno ammessa e che va ad alterare in un modo così caratteristico la funzione dei muscoli. Se partecipi solo il timo o anche altre glandole endocrine alla patogenesi del morbo di Erb, è difficile poter dire oggi. Il Zudemans, al quale si deve, fin dal 1905, la paternità della dottrina endocrinica della miastenia, era per la genesi pluri-glandolare; e di tale opinione si sono fatti seguaci più recentemente anche il Raymond e lo Stern. I principali fatti invocati da questi AA. sono la coesistenza di fenomeni basedowiani e di fenomeni Addisoniani con quelli miastenici, notata qualche volta, e la grande simpatia patologica esistente fra tiroide e timo. Ma su questo punto ancora rimane molto da indagare.

Comprendiamo bene che l'ipotesi endocrino-muscolare non è altro che un'ipotesi, la quale andrebbe corredata di rigorose prove scientifiche, che attualmente scarseggiano; ma è fuori dubbio che questa sola ipotesi è capace di farci rendere conto di tutti i fatti anatomici e clinici che costituiscono il morbo di Erb. Infatti, se si tiene presente che la disfunzione timica, come tutte le disfunzioni endocriniche si accompagna a svariati disturbi del sistema vegetativo, noi ci potremo spiegare tutti i fenomeni morbosi della miastenia che abbiamo riferiti più su e che non trovavano la loro spiegazione con la sola dottrina muscolare. A parer mio, non vi è fenomeno morboso della malattia di Erb che non trovi una spiegazione conveniente in questa dottrina, che potremmo chiamare endocrino-simpatico-muscolare.

In tal modo possiamo spiegare (forse con la diversa intensità e durata della intossicazione muscolare) perchè in alcuni casi i muscoli siano alterati solo funzionalmente, mentre in altri casi presentano alterazioni istologiche che possono arrivare fino all'atrofia muscolare. Ci rendiamo conto perchè, mentre di solito è colpito dall'intossicazione quasi elettivamente il sistema dei muscoli, in alcuni casi speciali possono essere colpiti anche altri organi come il fegato, le capsule surrenali, la tiroide, ecc. Ci spieghiamo inoltre la instabilità delle paresi muscolari, le improvvise e qualche volta mortali crisi miasteniche, le remissioni profonde fino ad una simulata guarigione, e le improvvise riacutizzazioni della forma morbosa. Chi non sa che questa instabilità si riscontra in quasi tutte le malattie endocrino-simpatiche? Anche la presenza dei disturbi vasomotorî e secretivi notati nel morbo di Erb trova la sua piena spiegazione nell'impegno del sistema vegetativo connesso alla disfunzione delle glandole endocrine.

Io credo che l'ipotesi endocrino-simpatico-muscolare della miastenia grave, com'è esposta più su, sia quella che nello stato attuale delle nostre cognizioni meglio risponda alla realtà dei fatti clinici e fisio-patologici finora raccolti su tale morbo e meriti di essere presa in seria considerazione, anche se non si può dire ancora provata scientificamente in tutti i suoi dettagli.

CONCLUSIONI.

Nel caso di miastenia da me studiato meritano di essere rammentate le seguenti principali particolarità cliniche non molto frequenti a riscontrarsi in questa malattia:

1° Nell'etiologia figura un forte raffreddamento, a cui seguirono dolori reumatoidi transitorii e cefalea persistente;

2° L'infermo presentava l'andatura caratteristica «di oca», dovuta a paresi permanente di alcuni muscoli del bacino;

3° In parecchi muscoli si poteva dimostrare una notevole riduzione della eccitabilità elettrica;

4° Il grado della esauribilità muscolare variava da giorno a giorno e perfino nelle diverse ore del giorno;

5° L'infermo presentava evidenti disturbi vasomotorî e secretivi, facili sudori, sensazione di freddo alle estremità, parestesie, arrossimenti improvvisi di alcune regioni, edemi fugaci;

6° I riflessi rotulei, studiati col metodo grafico, si mostrarono abbastanza più esauribili di quello che non accade nei sani. La curva ergografica fece notare delle enormi contratture, che non erano state mai notate in questa malattia e che sono l'espressione dello stato patologico dei muscoli esaminati;

7° Il riflesso rotuleo scompariva nell'infermo, dopo che il quadricipite femorale dell'istesso lato era stato esaurito col lavoro volontario;

8° L'infermo ha avuto una remissione completa di tutti i sintomi della malattia, fino al punto da poter tornare al suo mestiere faticoso e tale guarigione dura da due anni;

9° La ipotesi muscolare e quella endocrinica, che sono state proposte per spiegare la patogenesi della miastenia grave, possono essere fuse in una, che andrebbe chiamata endocrino-simpatico-muscolare e che sola può spiegare i fenomeni morbosi osservati nella malattia di Erb-Goldflam.

La letteratura, oramai ricchissima, dell'argomento si trova riferita largamente in parecchie monografie, e più specialmente nella interessante memoria dell'Albertoni, pubblicata nel 1906. (Sulla malattia di Erb. Comunicazione fatta alla Società medico-chirurgica di Bologna). Per non fare opera inutile di ripetizione, qui mi limito a citare sopratutto i lavori pubblicati posteriormente, che ho consultato.

Babinski e Charpentier. Societé de neurol. de Paris, nov. 1906.
Boeri. Riforma med., 1904.
Booth. The Journal of nerv. and. ment. Desease, 1908.
Borgherini. Neurolog. Centralbl., 1907.
Bottazzi. Arch. ital. de biologie, 1896, 1899 e 1900.
Boudon et Laignel Lavastine. Semaine médic., 1909.
Buzzard. Pathol. Soc. of London, Juli, 1905.
Capezzuoli. Rivista crit. di Clin. med., 1920.
Cardarelli. Gazzetta degli Osped., 1898.
Cardarelli. Riforma medica, 1918.
Csiki. Deutsch. Zeitsch. f. Nervenkrankh, 1909.
Chvostek. Wiener Klin. Woch., 1908.
D'Amato. Riv. Crit. di Clin. med., 1900.
D'Amato. Il Tommasi, 1909.
Dejerine et Thomas. Revue neurol., 1901.
Dupuez et Pagniez. Nouvelle Icon. de la Salpêtriere, 1905.
Frugoni. Riv. crit. di Clin. med., 1907.
Frugoni. Riv. crit. di Clin. med., 1910.
Goldflam. Neurolog. Centralbl., 1902.
Grocco. Lezioni di Clin. Medica, vol. I, Ed. Vallardi.
Gruner. Inaug. Dissert. Königsberg. ref. in Jabresb. f. ges. Med., 1905.
Guastoni e Lombi. Policlinico (Sez. Med.), 1900.
Hey. Münch. mediz. Woch., 1903.
Höhlmoser. Zeitschr. f. Heilk., 1902.
Hun. Centralbl. f. mediz. Wissensch., 1904 e 1905.
Klippel et Villaret. Arch. génér. de Médec., 1906.
Knoblauch. Frankf. Zeitschs. f. Pathol., 1908.
Königer. Münch. med. Woch., 1914.
Leclerc et Sarvonat. Revue de Médec., t. XXV.
Levi. Riv. di Patol. nerv. e ment., 1906.
Link. Deutsch. Zeitschr. f. Nervenkeilk., 1903.
Mandlebaun and Celler. Journ. of. exper. med., 1908.
Marburg. Soc. di med. int. e di ped. di Vienna, febbr. 1907.

MARKELOW. Rev. d. russ. med. Zetschr, 1911; rif. in Gazz. Osped., 1911.
MARINESCO. Semaine médic., 1908.
MARINESCO et MIHAILESCO. Revue neurol., 1909.
MASSALONGO. Clin. med. ital., 1902.
MASSALONGO. Riforma med., 1912.
MULLER. Zeitschr. f. Biol., 1918.
MURRI. Policlinico (Sez. Med.), 1895.
MURRI. Riv. crit. di Clin. med., 1902.
NAZARI. Policlinico (Sez. Med.), 1910.
NEGRO. R. Accad. med. di Torino, maggio 1906.
PANSINI. La malattia di Thomsen. Napoli, 1907.
PEL. Berlin. Klin. Woch., 1904.
RAYMOND. Presse médic., 1902.
RAYMOND. Clin. des mal. du système nerv., 4e série, 1900 et 5e série, 1901.
ROUSSY et ROSSI. Revue neurolog., 1911.
SALMON. Riv. crit. di Clin. med., 1907. Ivi la polemica con Siciliano e Funaro.
SEIFFER. Neurolog. Centralbl., 1899.
SILVAGNI. Morgagni, 1905.
SPILLER and BUCKMAN. Amer. Journ. of the med. Science, 1905.
TAYLOR JAMES. British med. Journ., 1905.
TULLIO. Ann. di elettric. med. e terapia fis., 1911.
WEDENSKY. Arch. de phys. norm. et pathol., 1891.
WEIGERT e LAQUER. Neurolog. Centralbl., 1901.
WIENER. Berlin. Klin. Woch., 1908.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PAVIA
diretto dal prof. L. ZOJA

Contributo alla conoscenza dei rapporti tra diabete insipido e ipofisi.

Studio clinico e anatomo-patologico di un caso

per il dott. L. VILLA.

Questo caso, che per consiglio e cortesia del prof. Zoja ho studiato e descrivo, mentre offre elementi di notevole interesse clinico e trova nel reperto anatomo-patologico ragione e conferma degli elementi stessi, del loro combinarsi e svolgersi, presenta l'opportunità di esprimere alcune considerazioni non prive di fondamento e di valutare sotto un particolare aspetto alcune questioni di patologia.

Trattasi di certo G. V., di anni 26, da Pietrasanta Parmense, ricoverato nel marzo 1917 nella Clinica Medica di Parma, diretta dal prof. Zoja. Procedendo con ordine, gli elementi di giudizio sono i seguenti:

Anamnesi: oscurità assoluta sul conto degli avi. Genitori viventi e sani. Sei fratelli morti per cause ignote, uno vivente di assai gracile costituzione. Vita intrauterina, nascita, infanzia e adolescenza regolari se si eccettua a 14 anni la lussazione del piede destro per caduta da un albero. Coniugato a 21 anni con una donna sana e forte, l'a. divenne padre di 3 bambine viventi e sane. La sua occupazione era quella di segare alberi, lavoro faticoso e disagevole che tuttavia non gli procurò mai disturbi di alcun genere. Dichiarato idoneo al servizio militare, nell'agosto del 1916, dopo tre mesi di istruzione fu inviato alla fronte sull'Isonzo. Ivi resistette alla dura alternativa della trincea e delle retrovie per tre mesi circa in buone condizioni organiche. Verso la fine del novembre cominciarono le prime avvisaglie morbose, consistenti in

disturbi intestinali caratterizzati da scariche alvine, 5-6 al giorno, nettamente diarroiche, accompagnate da violenti dolori addominali, talvolta forti dolori all'epigastrio subito dopo il pasto, senza vomito nè senso di bruciore; non febbre, non presenza grossolana di sangue nelle feci. L'appetito si fece scarso e la digestione penosa. Il medico reggimentale somministrò delle pillole di natura ignota al paziente, che poco gli giovarono. Inoltre insorse un fatto nuovo, il p. si accorse che le minzioni si erano fatte più abbondanti del solito, ed anche più frequenti; riferisce anche di dolori al basso ventre, alla regione vescicale, non si sa bene se strettamente connessi alla minzione e ai mutati caratteri suoi. Il p. prese anche a ingerire copiose quantità di bevande, provando viva sete. Ad onta di questi fenomeni morbosi continuò a fare la vita di trincea (mancava a soccorrerlo e a farlo ospedalizzare l'elemento «febbre»!) fino a che dopo cinque giorni continui passati in dicembre nell'acqua ebbe un congelamento di secondo grado di entrambi gli arti inferiori. Ricoverato all'O. C. 063, trasferito poi all'O. Maria Luigia in Parma, reparto chirurgico, venne curato e guarito del congelamento agli arti inferiori; il 2 febbraio del 1917 venne trasferito in rep. medico per profusa e incoercibile diarrea. Ivi si aggravarono le condizioni intestinali preesistenti, i dolori addominali non ebbero mai tregua, la diarrea si mantenne costantemente profusa, si aggiunsero spesso conati di vomito, tosse con espettorato scarso, fece costantemente difetto l'appetito e le condizioni generali decaddero insistentemente. La temperatura non superò mai un massimo di 37°.5 rettale; la diuresi mantenne una misura assai elevata oscillando fra i 3200-4000 gr. nelle 24 ore. A complemento della storia va riferito che il p. non fu mai forte bevitore nè fumatore, che non contrasse mai malattie veneree. Entrò nella Clinica Medica di Parma il 15 febbraio.

Stato presente: (appena entrato in Clinica, perciò prima dell'aggravamento terminale).

L'a. si presenta molto depresso, si sente debolissimo, non avverte lo stimolo dell'appetito mentre asserisce di aver bisogno di ingerire molto liquido durante la giornata per estinguere la sete. I disturbi subbiettivi più imponenti sono a carico dell'apparecchio digerente, consisenti in nausea, talvolta vomito, dolori addominali, scariche diarroiche frequenti; non ha disturbi a carico dell'apparecchio circolatorio. Ha un poco di tosse con scarso espettorato. Una certa molestia reca al p. il dovere spesso urinare per emettere durante la giornata forti quantità (3-4 litri) di orina.

L'esame obbiettivo fornisce le note generali di un profondissimo decadimento; il p. pesa kg. 35 pur avendo una statura di m. 1.69 e uno scheletro bene sviluppato e regolare. La denutrizione spiccatissima, le masse muscolari di uno sviluppo minimo, e in uno stato di grande flaccidezza, il pannicolo adiposo sottocutaneo ovunque scomparso, la cute bruna sottile e sollevabile in pieghe ampie. Il p. presenta nell'insieme una *facies addominalis*. Non presenta edemi, non esantemi nè traccie di forme cutanee pregresse, il decubito è supino e in abbandono completo. Quanto al sistema ghiandolare linfatico, si palpano al collo e agl'inguini poche ghiandole, piccole le prime e medie le seconde per volume, regolari, dure, mobili, non confluenti e indolenti. Mancano alle ascelle, alle epitroclee. Il sistema venoso superficiale normale, quello arterioso aggredibile presenta arterie a pareti appena lievemente indurite.

Il polso è assai debole, compressibile, a onde piccole, regolari per ritmo e frequenza, 64 al minuto pr.; la pressione al Pachon mas. 115, min. 85. La temperatura non è febbrile, la respirazione a tipo misto, ritmica e regolare, 20 al minuto.

Capo: regolare e normale il cranio. La faccia scarna con le arcate zigomatiche sporgenti, le occhiaie profonde livide, il naso affilato. Suffusione cianotica della mucosa labiale. I riflessi oculari pronti e normali, il visus normale e normali gli altri sensi specifici. Le condizioni dei nervi cranici normali. La lingua sporta ritta e tremula, patinosa, la scarsa dentatura abbastanza pulita, il faringe lievemente arrossato, le tonsille e il palato molle normali.

Il collo è lungo e sottile; le giugulari appena visibili si svuotano lentamente se compresse in alto; lateralmente si vede un impulso ritmico e sincrono con quello delle radiali. Il giugulo infossato alquanto, vi si palpa più intenso lo stesso impulso sistolico. Infossate alquanto anche le fosse sopraclavicolari;

tiroide invisibile e impalpabile; scroscio laringeo assente e laringe regolare. Sui vasi del collo i toni cardiaci si ascoltano assai deboli, senza rumori. Gli apici polmonari sono alla stessa altezza, normali per espansione e fremito, il suono di percussione è lievemente più alto a destra e il respiro un po' rude. Il torace, cilindrico, è assai scarno, clastico, indolente in qualsiasi punto, gli spazi intercostali si disegnano con evidenza, si espande simmetricamente e ampiamente. L'angolo del Louis è poco evidente, quello epigastrico è acuto. Le fosse sottoclaveari profonde, la colonna vertebrale diritta, sporgenti le apofisi spinose. Il fremito vocale tattile, normale, sia avanti che dietro, il suono di percussione normale salvo che alle basi posteriormente dove è leggermente ipofonetico; i margini polmonari situati in sede normale si espandono bene; ascoltando si nota alle basi, specie in quella di destra, qualche rantoletto a piccole bolle.

Cuore: lieve sporgenza precordiale, l'ictus della punta non si vede nè si palpa; durante le espirazioni si vede un leggerissimo impulso nel terzo spazio intercostale sinistro. Le dimensioni sono: base cm. 10, ventr. destro 11, ventr. sin. 9, vasi 7. Ascoltando si nota alla punta e alla base un primo tono quasi scomparso, il secondo normale; sui vasi il primo non si avverte affatto; non esistono rumori.

Addome: assai avvallato, a barca, svasato alla parte inferiore e stretto a quella superiore. Non rete venosa congesta, non impulsi trsmessi, cicatrice ombelicale piana. Lateralmente alla linea mediana appaiono macchie violacee che non scompaiono colla pressione digitale e non sono rilevate sul piano cutaneo. La palpazione comunque fatta è dolorosissima; il colon discendente è gorgogliante, assai dolente, non ispessito; il cieco è pure gorgogliante e dolente; pare di individuare anche l'appendice. Non esiste versamento nel peritoneo. Il fegato misura 11 cm. sulla linea mediana, 15 sulla parasternale, 18 sulla emiclaveare; il suo margine è tondeggiante e un poco più duro della norma, la sua eventuale dolenzia alla palpazione si confonde con quella dell'addome in totalità. La milza è impalpabile, misura alla percussione cm. 9 x 12. Lo stomaco è tutto raccolto sotto l'ipocondrio sinistro.

Non si rileva nulla a carico del sistema genito-urinario nè degli arti, in più, per questi, del già detto depauperamento considerevole dei tessuti.

Gli esami collaterali compiuti all'epoca di questo esame obbiettivo danno i seguenti risultati: esame dell'escreato ripetutamente negativo pel bacillo di Koch. Esami delle urine: quantità media nelle 24 ore 3200-4000, di un colorito giallo assai chiaro, di peso specifico basso 1002-1003, minime traccie di albumina, sempre assente il glucosio, urea 3,5 ‰ equivalente al 15 ‰ nelle 24 ore; urobilina in quantità trascurabile; nel sedimento nulla di notevole. Sangue: globuli rossi 5,500,000, emoglobina 80, valore globulare 0,72; globuli bianchi 18,000.

Mancano la formula leucocitaria, un esame sistematico delle feci, chimico, microscopico e batteriologico, la Wassermann, la cutireazione, un esame più dettagliato delle orine in rapporto al ricambio e ricerche sulla capacità di concentrazione del rene, le prove farmacologiche più comuni. Vanno considerati a proposito di queste lacune, indipendenti dalla volontà di chicchessia, il momento eccezionale di guerra e lo stato grave dell'ammalato.

Il quadro clinico del p. nei primi giorni di degenza in Clinica era dunque tristissimo. I fatti in esso descritti complessivamente considerati deponevano per uno stato attuale e terminale di profondo marasma, con persistenza in atto dei fenomeni morbosi intestinali della natura di una grave gastro-enterite catarrale, che per primi avevano colpito l'individuo, peggiorando poi progressivamente senza tregua. A questo stato di cose si aggiungeva la sintomatologia urologica, che per le sue peculiarità era quella che offriva l'interesse maggiore, sopratutto per la concomitanza continua della poliuria colla diarrea, due fatti che per solito tendono a elidersi reciprocamente; tale sintomatologia poi venne acquistando dalle modalità del decorso in Clinica un aspetto

ancora più caratteristico e suggestivo, sì da orientare poi le ricerche anatomiche in un determinato senso quale vedremo.

Durante i 21 giorni trascorsi nella Clinica il profondo decadimento continuò il suo corso, perdurando invariati i fatti gastroenterici, finchè dopo una quindicina di giorni un processo broncopneumonitico instauratosi ebbe facilmente il sopravvento sulle ormai esaurite forze di resistenza dell'organismo. L'ultimo esame delle urine dice che queste erano assai torbide, molto scarse, di peso specifico 1014, che contenevano albumina in tasso elevato, l'8 $^0/_{00}$, urea scarsa 10 $^0/_{00}$, nel sedimento qualche globulo bianco e qualche cilindro granuloso, elementi tutti che chiaramente testimoniano l'aggravarsi di una nefrite parenchimale di cui potevano i primi reperti riferiti far sospettare l'esistenza, sia pure lieve e allora non minacciante, per quelle lievi traccie di albumina messe in evidenza.

Di proposito ritornando separatamente sul decorso urologico, appare giustificato un giudizio diagnostico preciso: la lontana e lenta insorgenza del fenomeno poliuria con successiva e costante polidipsia, il mantenersi costante per mesi la poliuria con lievi oscillazioni di quantità, malgrado la concomitanza ostinata della diarrea, i caratteri fisici e chimici dell'urina emessa pure invariati, la mancanza di segni che potessero far sospettare l'esistenza di una cirrosi renale (rene grinzo genuino o rene cirrotico) quali l'aumentata tensione del polso, l'ipertrofia cardiaca, la retinite ad onta sia pure della presenza di traccie minime di albumina, costituiscono validi elementi per asserire trattarsi di diabete insipido, tralasciando per ora se idiopatico o sintomatico.

Si tenga presente anche un fatto constatato nel diabete insipido con grande frequenza e qui pure verificatosi, la cessazione della poliuria e l'aumento del P. S. in seguito all'instaurarsi di un fatto acuto infettivo, la bronco-polmonite terminale.

Un valido e suggestivo appoggio al giudizio diagnostico sopra formulato venne recato dal *criterium ex adiuvantibus* qui applicato: furono fatte in settima giornata 4 iniezioni, a intervalli, di pituitrina e tosto la linea quantimetrica dell'urina mostrò un andamento caratteristico, cioè le urine si ridussero immediatamente, da una quantità media oscillante fra 3000 e 4000, a 1000, poi a 500, quindi sotto 500, risalendo infine e fissandosi intorno a 1000.

Un comportamento così caratteristico del tasso quantitativo delle urine chiaramente e senza possibilità di dubbio provocato dalla somministrazione della pituitrina, doveva per necessità richiamare l'attenzione sulla ghiandola pituitaria, sia che la pituitrina agisse direttamente sul rene diminuendone l'escrezione dell'acqua e sostituendosi in questo compito alla ghiandola ormonicamente assente nell'individuo, o che agisse su altri fattori intermedi fra ghiandola e reni, sia ancora che il secreto della ghiandola fosse o quantitativamente o qualitativamente alterato.

Comunque e prescindendo per ora da ogni ipotesi che si possa formulare in proposito, certo è che l'ipofisi era nel nostro caso esplicitamente designata e il suo modo di essere si imponeva all'attenzione. L'individuo venne a morte e il 10 marzo venne praticata l'autopsia dal prof. Guizzetti; il reperto fu il seguente (protocollo 22744 dell'Ist. di Anatomia Patologica di Parma):

All'apertura del cranio pia notevolmente congesta prevalentemente nei capillari. qualche punteggiatura emorragica nel resto.

Trachea con muco, bronchi con molto muco, assai congesti; polmone destro: lobo superiore congesto, lobo inferiore congesto e un poco edematoso; polmone sinistro: nel lobo superiore piccole cavità contenenti pus denso (piccoli ascessi recenti, nota del settore), nel lobo inferiore essudati fibrinosi, epatizzazione rossa in via di mutarsi in ascesso. Cuore piccolo privo di adipe, miocardio bruno, atrofico, spessore dei ventricoli normale. Esofago: nella parte inferiore la mucosa è assottigliata e tinta da bile. Stomaco: gastrite, forma di congestione a placche. Intestino: mucosa coperta da muco abbondante e assai congesta; sulle placche del Peyer minute picchiettature brune, non però atrofia nè levigatezza della superficie delle placche stesse. Diverticolo di Mekel. Nel crasso pure muco e congestione, non ulcere nè segni di ulcere preesistenti. Pancreas normale. Mesentere con poco adipe. (Mancano dati sul fegato).

Milza un po' piccola con capsula rugosa. Reni ingranditi decapsulabili, di colore rosso-grigiastro; piramidi congeste; corticale tumida e anemica; calici e pelvi normali.

La diagnosi necroscopica fu così formulata: gastro-enterite catarrale, nefrite parenchimatosa, broncopolmonite e ascessi polmonari.

I pezzi anatomici conservati furono frammenti di rene, di surrenale e l'ipofisi. In realtà, sebbene una verifica minuta di tutti gli organi fosse piena di interesse, il reperto macroscopico era sufficiente a spiegare il complesso quadro clinico che il p. presentava. Tuttavia il maggior interesse per una ricerca istologica minuta era offerto qui dall'ipofisi e, in secondo tempo, anche dal rene sebbene, come dissi avanzando elementi di carattere clinico, non si potesse affatto collegare la presenza delle minime traccie di albumina senza elementi patologici nel sedimento col fenomeno poliuria per ricavarne l'ipotesi diagnostica di un rene grinzo genuino, scartando quella di un diabete insipido. Qualora i criteri clinici non bastassero a dirimere ogni residuo di dubbio, nè ancora bastasse il giudizio espresso dal settore di nefrite parenchimatosa, ecco il reperto istologico:

Capsula normale di spessore e di struttura; corteccia: ischemia della zona corticale esterna e media, dei glomeruli; lieve iperemia della zona interna, più accentuata procedendo verso le piramidi; i piccoli vasi arteriosi sono solo parzialmente occupati da sangue, quelli venosi non sono dilatati; i glomeruli sono ben conservati sia nel gomitolo che nella guaina del Bowmann, nell'interno della quale non si nota essudato, solo lievissima iperemia di alcuni glomeruli specie mediali. I tubuli contorti sono profondamente alterati, infatti le cellule che li compongono, mentre presentano nuclei ancora netti e colorabili, assai periferici, mostrano il protoplasma grossolanamente vacuolizzato e di aspetto quasi farinoso nei residui; talora soltanto un residuo amorfo occupa il loro posto. Il connettivo perivasale, peritubulare e periglomerulare non si presenta in aumento. Analoga condizione si rileva per la porzione ascendente delle anse di Henle mentre quella discendente presenta un epitelio ben conservato; ma nel suo interno si osservano dei cilindri caratteristicamente costituiti e colorati. Colonne di Bertin: i tubuli retti discendente e ascendente

hanno le stesse qualità che nel tratto corticale del loro decorso, profondamente alterati i secondi e non i primi. Piramidi di Malpighi: intensamente iperemiche, i capillari dilatati e ripieni di sangue; le arcate venose, non quelle arteriose, sono così iperemiche da formare, nei punti di maggior calibro o di ramificazione, quasi dei laghi sanguigni. Non si osservano però suffusioni emorragiche. Gli epiteli dei tubi collettori si delineano ancora nettamente a piccolo ingrandimento, sebbene le cellule siano qua e là staccate tra loro; nuclei e protoplasmi non appaiono in istato di disfacimento. Anche nelle piramidi si osservano cilindri.

È oggi assodato, anche per le ricerche sperimentali del Rathery, che alterazioni degenerative, dell'aspetto di quelle descritte sopra, non sono esattamente riferibili ad una condizione patologica in atto nel vivente, ma che in esse ha una parte predominante la trasformazione cadaverica che è precocissima e intensissima. Però nel caso presente una cosa si può con certezza asserire, che mancano completamente le note istologiche confortanti il sospetto di un rene grinzo genuino, le note di una cirrosi renale sono qui del tutto assenti.

Per quanto riguarda le capsule surrenali, l'unico fatto anormale rilevabile è una cospicua iperemia della zona midollare per insolita replezione e dilatazione dei capillari, con qualche qua e là circoscritta e piccola suffusione emorragica. Nella corticale, qua e là a focolaio, delle rare zone di iperemia e rarissime le suffusioni emorragiche. Questo reperto, che ha uno spiccato carattere di acuzie, è verosimile abbia stretti rapporti col grave stato infettivo terminale, senza con ciò voler negare la possibilità che alterazioni almeno transitorie (mancano traccie durature quali atrofie, degenerazioni estese e profonde, connettivizzazioni, calcificazioni, ecc.) abbiamo colpito le surrenali prima delle attuali alterazioni descritte.

Ed ora passiamo all'ipofisi. Si noti innanzi tutto che il settore non fa cenno di alterazioni macroscopiche, siano esse di forma, di volume, di colore, di consistenza. Alcune riserve però vanno fatte sull'assenza di alterazioni volumetriche sì evidenti da apparire ad un esame macroscopico; infatti è naturale come già rilevava il Cagnetto avvenire con frequenza, che se difficilmente sfuggono all'occhio le aumentate condizioni di volume della ipofisi, più facilmente si sottraggono all'indagine quelle condizioni della ghiandola che, pure costituendone con sicurezza uno stato atrofico, non raggiungono almeno il dimezzamento o la scomparsa dell'organo, o anche sono simulate da altre condizioni locali. Nessuna meraviglia dunque se il settore non rilevasse anormali condizioni macroscopiche, senza poter escludere a priori che, tolto un aumento, una diminuzione di volume potesse esistere o non rilevabile o dissimulata.

In realtà il confronto delle sezioni di questa ipofisi con altre di una normale diede una diminuzione della prima, lieve, nel senso antero-posteriore. Negativo ogni esame della dura ricoprente, delle parti ossee, delle carotidi e della regione nervosa circostante; in breve nessuna alterazione evidente nella regione ipofisaria.

Esame istologico: uno sguardo generale di assieme a piccolo ingrandimento, dato a sezioni condotte sul massimo diametro antero-posteriore, permette di rilevare che il rapporto tra lobo anteriore e lobo posteriore è rispet

tivamente di 2 a 1 circa. La fessura ipofisaria è assai dilatata e la sua cavità è occupata da una massa omogenea, amorfa, colorata in rosa pallido dall'eosina.

Ad un esame sistematico più minuto si rileva che la capsula connettiva, che avvolge in totalità l'ipofisi non appare ispessita più del normale, i suoi vasi sono turgidi di sangue e qua e là diffusa tra le maglie connettive v'è una infiltrazione parvicellulare di lieve grado, bene apprezzabile sopratutto nella faccia inferiore della capsula. Da questa si staccano travate connettivali verso il parenchima che non sono più cospicue di quelle che anche in ipofisi normali si descrivono. Nel lobo anteriore l'iperemia è intensa; pure tenendo conto che nel normale la vascolarizzazione di questa porzione ghiandolare è rilevante, qui si osservano tuttavia i maggiori e i minimi cioè tutti i capillari, di ogni settore del lobo, dilatati e ripieni di sangue, sì da comprimere lateralmente gli alveoli ghiandolari che appaiono perciò rimpiccoliti. Le cellule sono stipate; tuttavia non si rilevano alterazioni spiccate di volume, di forma, di colorabilità degli elementi singoli e delle loro parti costitutive; anche i rapporti quantitativi fra le tre specie di cellule (tralasciando qui ogni questione riguardante la natura e la interpretazione di tali varietà di cellule) non appaiono mutati, essendo più numerose assai le cellule eosinofile delle cianofile e queste a lor volta delle cromofobe; anche sulla loro distribuzione non v'è nulla da osservare. Qua e là, raro, si vede qualche alveolo dove gli elementi sono disposti in semplice strato circolare, il centro del quale è occupato da un dischetto di sostanza amorfa rosea (colloide). Presso al centro del lobo si nota, a differenza delle ipofisi normali, un singolare e stipato ammasso di connettivo che in alcune sezioni raggiunge un diametro massimo di circa 200 micron, dal quale si dipartono numerose propaggini in direzioni varie, sfioccandosi e perdendosi nel parenchima. In tale massa connettiva sono annidati numerosi e relativamente grossi vasi sanguigni. Il metodo del Bielschowsky mette in evidenza la costituzione prevalentemente fibrillare (Gitterfasern) di questa massa connettiva, mostra come siano voluminose le travate che se ne staccano, come le pareti dei vasi siano assai spesse, costituendo il punto di partenza di gettate fibrillari minori, e come anche le pareti endoteliali dei capillari minori di norma esilissime, siano fiancheggiate spesso da 2 e anche 3 fibrille connettive.

Nel lobo posteriore vanno distinte la pars nervosa e la pars intermedia o foglietto paranervoso. Nella prima si osserva una struttura che non differisce nelle sue linee essenziali dal normale e la impregnazione metallica mette in evidenza un fitto intreccio di tenuissime fibrille nervose che decorrono in ogni senso, fino a ridosso ed entro al foglietto paranervoso. Delle cellule che vi sono interposte, la maggior parte è rappresentata dalle cellule gliali che mentre non mostrano anomalie morfologiche grossolane, contengono però nel protoplasma quel pigmento giallastro, che è descritto nei reperti normali come assai abbondante, in quantità meno diffusa, in quanto nel maggior numero di elementi gliali il pigmento manca, tranne che in rari gruppetti di cellule dove è ancora rilevabile. Le cellule, poi, di tipo epitelioide sono rappresentate da rarissimi elementi isolati e sparsi, nè si osservano vescicole a contenuto ialino. I capillari sono turgidi, ma la loro turgescenza confrontata con quella dei ca-

pillari del lobo anteriore è assai minore. I capillari stessi non appaiono dilatati. Il metodo Bielschowsky fa risaltare una delicata trama di fibrille che accompagna costantemente i capillari, ma che però ha uno sviluppo assai inferiore a quello descritto nel lobo anteriore. Qui gettate nè grovigli connettivali veri e propri non si osservano.

La pars intermedia (foglietto paranervoso, porzione interlobare, Merkschicht) mostra con evidenza alterazioni più profonde delle altre parti costitutive della ipofisi. Prescindendo dalle numerose descrizioni istologiche fattene, le quali, se sono d'accordo nelle linee principali, divergono tuttavia negli apprezzamenti quantitativi forse più di quanto consenta la nota conoscenza delle variazioni individuali fisiologiche di questa porzione dell'ipofisi, è preferibile paragonare direttamente i preparati del caso in esame con preparati di ipofisi sicuramente normale e inalterata da processi patologici. E ad un raffronto siffatto intendo riferirmi per quelle variazioni di struttura che verrò rilevando. Si sa che la vascolarizzazione normale della pars intermedia è esigua, tanto più se considerata in confronto con quella delle altre parti, specie del lobo anteriore. Qui appaiono invece, anche ad un esame superficiale, buon numero di vasi, situati in vicinanza della fessura ipofisaria, dalla quale sono separati dalla parete propria e dall'epitelio che tappezza la fessura stessa; la loro parete è spessa e il loro lume ampio (fino a una cinquantina di micron), ma colpisce una netta sproporzione di rapporti fra calibro e parete, apparendo questa superiore, nello sviluppo, alle esigenze di quello. Il metodo Bielschowsky anche qui chiarisce la cosa mostrando che lo spessore di dette pareti vasali è da attribuirsi ad un esuberante sviluppo dell'intreccio connettivo fibrillare. Il fatto è in sè tutt'altro che nuovo nel campo dell'anatomia patologica dopo che il metodo delle impregnazioni metalliche (Bielschowsky in particolare) ha permesso di constatare come esso sia il substrato essenziale di molte affezioni croniche; basti rammentare i reperti del Barbacci, del D'Alessandro; è tipico anche a questo riguardo quanto avviene nei polmoni di tubercolotici polmonari sottoposti alla cura col pneumotorace (Crosti, «Boll. Soc. Med. Chir.», Pavia, 1920), e le citazioni potrebbero andare molto in lungo sull'argomento.

Accanto ai vasi suddescritti esistono fini capillari la cui parete mantiene proporzioni assai più modeste, pure mostrando stretta relazione col connettivo fibrillare che intesse i vasi maggiori. Da questi poi partono grosse e fitte travate connettivali che formano il sostegno più cospicuo del foglietto paranervoso, poichè servono da impianto all'epitelio cubico semplice che riveste la fessura ipofisaria e racchiudono o meglio strozzano nelle proprie maglie il tessuto ghiandolare.

Questo non va di pari passo nello sviluppo collo stroma connettivale di sostegno. L'attività secretoria di questa parte dell'ipofisi è attribuita a due ordini di elementi cellulari, l'uno di cellule a tipo cubico ora semplice ora anche stratificato, disposti in guisa da formare vescicole di ampiezza diversa, a seconda, si pensa, dello stadio funzionale, talune piccole contenenti un esile blocchetto di sostanza colloide, altre grandi e turgide fino a occupare talvolta un terzo e più della fessura ipofisaria, nella quale protrudono, e a toccarne in tal modo la parete anteriore costituita dal lobo anteriore; l'altro ordine di

elementi è costituito da cellule voluminose, cilindriche, disposte con una netta sistemazione tubulare a guisa di cordoni a parete semplice e con un esilissimo lume centrale non occupato da secreto alcuno. Questi cordoni cellulari nel normale si addentrano a volte per un buon tratto nella parte nervosa, accompagnati da un capillare proprio, a volte invece formano isole alveolari, che in sezione ricordano il modo di presentarsi, pure in sezione, delle ghiandole tubulari a gomitolo o ad acino. Nella pars intermedia in esame alcune sezioni sono cadute su zone dove le vescicole e i cordoni cellulari sono presenti, ma le prime sono senza confronto più esili di quelle normali e meno turgide di secreto; i secondi non mostrano quell' esuberanza di sviluppo e quella tendenza invasiva che li caratterizzano nel normale; cordoni cellulari che si spingano addentro nella pars nervosa qui non si vedono affatto; di più questi scarsi rappresentanti del tessuto secretore normale della pars intermedia sono circoscritti di preferenza alla porzione centrale del foglietto paranervoso mentre di norma la loro presenza è rilevabile, più o meno cospicua, in tutta l'estensione del foglietto stesso. Alcune sezioni poi, si capisce quelle più lontane dalla regione centrale, sono cadute su zone dove il foglietto è ridotto quasi unicamente all'epitelio della fessura ipofisaria, provvisto di relativo e spesso connettivo di sostegno, che qua e là avviluppa rari ed esilissimi gruppetti di cellule epitelioidi ed alcune cellule, pure del tipo epitelioide, del tutto isolate e sole. Quanto poi alla intima struttura degli elementi che costituiscono vescicole, alveoli cellulari e cellule isolate, essa non offre particolarità degne di nota, non di volume nè di forma nè di colorabilità; e anche qui si possono osservare cellule che sono simili alle eosinofile della parte anteriore e costituiscono il maggior contingente di elementi cellulari altre tendenti alla tingibilità basica, altre assai scarsamente tingibili in un modo e nell'altro, cellule pallide che di preferenza anche normalmente costituiscono i cordoni cellulari sopramenzionati.

Le condizioni descritte per il foglietto paranervoso si possono ripetere anche per il foglietto peripeduncolare, che ne è la continuazione in alto, sopratutto per quanto riguarda la esiguità del tessuto ghiandolare e la esuberanza del connettivo fibrillare vasale e di sostegno, e ciò dispensa dal ripetere una minuta descrizione che sarebbe oziosa.

Esaurita la descrizione istologica dell'ipofisi, resta esaurito l' esame di tutti gli elementi che si offrivano per la delucidazione del caso in istudio; d'altra parte gli elementi necessari per un giudizio conclusionale sono così adunati e, entro certi limiti, anche chiari. Mi pare che non vi sia dubbio sull'esistenza di un vero e proprio diabete insipido nell'a. in esame, e le possibilità cliniche di dubbio furono già precedentemente messe da parte. La prova poi della suscettibilità all'estratto ipofisario, alla quale oggi si vuol dare una decisiva importanza diagnostica nei casi sospetti, e di più il reperto di una ipofisi alterata, suffragano la diagnosi di tipico diabete insipido ipofisario. Premesso ciò, restano a considerare più profondamente i seguenti quattro punti: la valutazione delle alterazioni dell'ipofisi, la caratteristica clinica di questo diabete insipido, la concomitanza di altri fenomeni patologici, in ap-

parenza non connessi col diabete, infine la intima e fondamentale eziogenesi del caso.

Quanto al primo, l'esame istologico mostra che la pars intermedia è quella che venne più colpita e alterata dall'agente morboso. Ciò conforterebbe alcune vedute odierne che tendono a circoscrivere a una disfunzione o ad una alterazione di questa parte dell'ipofisi la genesi del diabete insipido; la casistica a questo riguardo è numerosa. Tuttavia si deve ammettere che l'esistenza di un diabete insipido non concomitante ad alterazioni ipofisarie faccia presumere che possano in alcuni casi essere in giuoco altri fattori e alterazioni di altre parti dell'organismo umano, come, per citarne alcune, le lesioni in generale delle regioni circostanti e prossime all'ipofisi, sopratutto del pavimento del terzo ventricolo cerebrale; le lesioni del sistema nervoso vegetativo ai propri centri d'origine o nei tratti intermedi; le lesioni di particolari tratti del pavimento del quarto ventricolo; le alterazioni del complesso sistema endocrino, che possono influire sul sistema nervoso vegetativo stesso modificandone l'attività fisiologica. Si vede da questo breve scorcio come la patogenesi del diabete insipido possa smisuratamente allargarsi ai campi più disparati e complessi della patologia.

Nel caso nostro, senza a priori escludere la possibilità di altre lesioni dirò così intermediarie e concomitanti, che siano sfuggite alla ricerca, le lesioni di natura atrofica e sclerotica, per connettivizzazione vasale primitiva, della pars intermedia, soddisfano sufficientemente il nostro spirito. Tali lesioni sono evidenti, ma non sono, quanto a estensione, totali; sono di carattere nettamente cronico, ma relativamente incipiente; e a questo proposito non si deve escludere la possibilità, se fatti acuti non avessero tolta la vita al p., che i fenomeni morbosi della pars intermedia, procedendo nel loro corso fino alla totale affezione del tessuto, avrebbero potuto offrire anche clinicamente un quadro più accentuato del diabete insipido, con poliuria di maggior grado (da 3-4 litri salire a 8-10 e più) e polidipsia più intensa.

Nelle altre parti dell'ipofisi abbiamo rilevato alterazioni che in parte sono imputabili al processo acuto in atto e mortale (iperemia, infiltrazione parvicellulare incipiente) ma in parte hanno somiglianza colle alterazioni della pars intermedia; di queste ultime, intendo riferirmi sopratutto alle modificazioni strutturali del connettivo vasale e perivasale del lobo anteriore, che sono in perfetta armonia colle modificazioni connettive della pars intermedia. La funzionalità del lobo anteriore appariva clinicamente rispettata e integra poichè erano del tutto assenti i noti e svariati segni indicatori delle lesioni del lobo anteriore (o dell'ipofisi *in toto*), quali la distrofia del Fröhlich, la semplice adipositas addominale, l'infantilismo, il nanismo, l'ipopituitarismo costituzionale da un lato, l'acromegalia, il gigantismo, il semplice iperpituitarismo costituzionale dall'altro, sindromi ipofisarie che spesso si associano in vario grado al diabete insipido. In realtà ad onta di quelle alterazioni connettivali dello stroma, il tessuto nobile del lobo anteriore, come del resto anche quello della pars nervosa (salva in questa la diminuzione del pigmento cellulare), era integro e doveva certo compiere a sufficienza la propria attività secretoria. D'altra parte si debbono tener presenti quei reperti di pro-

fonde atrofie dell'ipofisi (Cagnetto) nei quali chi si fosse aspettata sempre la concomitanza di imponenti sindromi ipofisarie, sarebbe stato deluso completamente o quasi. Riassumendo, qui è essenziale e fondamentale, per la genesi del diabete insipido in esame, l'alterazione sclero-atrofica di primitiva e iniziale provenienza vasale della pars intermedia.

Per il secondo punto fissato sopra, la caratteristica clinica di questo diabete insipido, esso è una forma pura in quanto è libero da qualsiasi concomitante sintomatologia ipofisaria di altra specie, ed è altresì idiopatico, nel senso voluto ad es. dall'Umber, in quanto nella sindrome diabetica, isolatamente considerata, la poliuria fu nettamente primitiva. In realtà se queste considerazioni hanno una importanza teorica e sistematica, non si può prescindere in questo caso da tutto il resto del quadro clinico.

Infatti se consideriamo attentamente la primaria insorgenza dei fatti gastro-intestinali, la tenace persistenza di questi insieme alla poliuria e alla polidipsia, la intensa anidrosi dei tessuti, la grave perdita ponderale, il profondo marasma dell'a.; di più poi se consideriamo la frequente e stretta concomitanza di fenomeni enterici (con principale espressione in diarrea) in altri casi di diabete insipido descritti nella letteratura e anche recentemente in osservazione nella Clinica Medica di Pavia; da ultimo se teniamo presente l'azione dell'estratto di lobo posteriore (pars intermedia e nervosa) dell'ipofisi sul bilancio dell'acqua nell'organismo oltre che per attività renale anche gastrica (Hoffmann) e non si deve escludere anche di altri emuntori, secondo osservazioni e rilievi in corso, vien fatto di considerare se nel caso nostro le alterazioni descritte nell'ipofisi, beninteso favorite da altri fattori patologici, non potessero avere una importanza ed una parte attiva più complesse ed ampie di quelle che le attuali conoscenze vorrebbero circoscritte al solo quadro del diabete insipido, intercalato in quello più largo offerto dall'a. nostro.

Resta da ultimo da considerare e discriminare quale sia stata la eziogenesi del caso riferito. A questo proposito, il voler approdare a un giudizio assoluto e definitivo è forse impossibile e certo imprudente, poichè siamo in presenza di alterazioni istologiche che non sono caratteristiche di un particolare processo patologico cronico; affezioni di indole infettiva cronica da un lato, affezioni di natura tossica dall'altro, procedenti con lento decorso, possono egualmente provocare, tra l'altro, turbe circolatorie cui possono seguire l'ispessimento delle pareti vasali, sia dei grossi che dei minimi vasi, con conseguenti disturbi di nutrizione dei tessuti, involuzione atrofica di questi e graduale sostituzione al tessuto nobile di tessuto connettivale indifferenziato. Nel caso in discorso manca l'ausilio di alcune importanti ricerche collaterali, che sarebbero state utilissime nel caso sopratutto che una di esse fosse riuscita positiva; la loro assenza vale dopo tutto poco meno della loro negatività e lascia campo aperto a varie possibilità. Perciò non resta che indagare nel complesso dei fatti clinici noti e vedere se ne scaturisca luce.

Non si può negare a priori la possibilità che nel p. almeno uno stato cosidetto pretubercolare potesse esistere; scarseggiano tuttavia le note anamnestiche e cliniche sicure a questo riguardo, perciò sarebbe forzato invocare qui una patogenesi tubercolare, quale invece fu bene assodata in altri casi rife-

riti dalla letteratura, dei quali alcuni mostrano la localizzazione del processo specifico nell'ipofisi, altri (Thaon) mostrano un'azione sclerogena interstiziale provocata a distanza da focolai situati in altri organi.

Per una natura sifilitica del processo tace pure totalmente tutto ciò che dell'a. ci fu possibile conoscere sia dal punto di vista storico che obbiettivo; se non sapessimo quindi che la latenza della sifilide, in quanto non determina fenomeni esplosivi ma tuttavia modifica lentamente e occultamente la base anatomica e funzionale dell'organismo, ha spesso chiarito numerosi e oscuri quadri clinici, sarebbe facile escludere senz'altro l'attività dell'agente sifilitico nel caso presente. È però chiaro che ad una ammissione di tal sorta si dovrà accedere solo quando ogni altra possibilità sia stata eliminata. Va escluso senza indugio la natura tossica esogena del processo, mentre maggiore consistenza ha la possibilità che alla primitiva affezione gastro-intestinale si debba risalire, per trovare la genesi di uno stato endo-tossico (vedi casi affini citati dal Thaon) che, instauratosi con espressioni banali all'inizio, abbia dato luogo, per la lunga e invariata persistenza in atto dei fenomeni morbosi primitivi, essenzialmente a turbe vasomotorie; queste si sarebbero probabilmente dileguate, come avviene in consimili ma fugaci condizioni, ma il persistere della causa deve aver dato loro tale consistenza da generare, oltre allo anormale stato funzionale, una condizione anatomica stabile e definitiva. (Si ricordi che a soli 26 anni il p. mostra già le arterie periferiche leggermente ispessite, v. es. obb.). Questa è a mio avviso la eziogenesi più naturale e probabile del caso in esame.

Chi poi volesse approfondire la ricerca allo scopo di chiarire le intime cause per le quali un processo simile si sia instaurato di preferenza nella pars intermedia dell'ipofisi piuttosto che nel rene e nel fegato (nel quale però non si può escludere la presenza di lesioni perchè esso appariva clinicamente leso per modico aumento di volume e di consistenza) o in qualsiasi altro organo o sistema, quegli resterebbe nel caso presente deluso per la mancanza di elementi concreti speciali e per lo stato insufficiente delle conoscenze in questo particolare indirizzo di indagini.

TESTI E MONOGRAFIE CONSULTATI.

ANTONELLI. *Diabete insipido e infantilismo di origine ipofisaria.* Policlinico, S. P., 1920.
ASCHOW. Trattato di Anatomia Patologica.
BARBACCI. *Patologia del sistema delle Gitterfasern in alcuni organi parenchimatosi.* Att. Soc. Fisiocritici, Siena, 1910.
CAGNETTO. *Sull'atrofia dell'ipofisi.* R. Ist. Ven. Scien. Lett. e Arti, 1905.
D'ALESSANDRO. *Contributo alla conoscenza delle cirrosi di origine tubercolare.* Morgagni, 1913.
DA GRADI. *Patologia dell'Ipofisi.* Pavia. 1911.
DIALTI. *Patologia e chirurgia dell'Ipofisi.* Siena, 1910.
FALTA. *Malat. delle ghiandole sanguigne.*
FARINI. *Diabete insipido e opoterapia ipofisaria.* Gaz. Osp. e Clin., 1913.
FOÀ. Trattato di anatomia patologica.
FRANK. *Ueber Beziehungen der Hypophyse zum Diabetes Insipidus.* Berl. Klin. Wochen., 1912.
HECHT. *Zum Wesen des Diabetes insipidus.* Zeit. fur Klin. Med., 1920
HOFFMANN. Zeit. für gesam. experim. Medizin., Bd. 12, 1921.
KRAUSS. Beiträge für Pathol. Anatomie von Ziegler, 1914.
LEUBE. *Diagnostica differenziale delle malattie interne.*
MORANDI. *Istol. normale e patologica dell'ipofisi.* Arch. Sc. Med., 1904.

MORESCHI. *Sulla patogen. del diabete insipido.* Policlinico, S. M., 1918.
PENDE. *Endocrinologia*
SCHULMANN et DESOUTTER. Revue de Médecine, 1920.
SILVESTRI. *Diabete insipido e pubertà.* Riforma Medica, 1921, n. 18.
SIMMONDS. *Hypophysis und Diab. insipidus.* Münch. Med. Woch., 1913.
THAON. *L'Hypophyse a l'état normal et dans les maladies.* Paris, 1907.
UMBER. *Malattie del ricambio.*
VERGA. *La patologia chirurgica dell'ipofisi.* Pavia, 1911.

NOTA. — Una bibliografia completa su gli argomenti toccati può, chi ne ha interesse, raccogliere dai lavori sopra ricordati.

III.

OSPEDALE MAGGIORE DI MILANO - DIVISIONE MEDICA
diretta dal primario V. RONCHETTI

Tecnica e valore clinico della reazione al permanganato nel liquido cefalo-rachidiano

per il dott. prof. PIERO BOVERI
Docente di Patologia Medica nella R. Università di Pavia
e di Neuropatologia nella R. Università di Torino.

Per scoprire o per valutare l'aumento patologico dell'albumina nel liquido cefalo-rachidiano, sono stati proposti ed impiegati diversi metodi, basati alcuni sulla coagulazione in mezzo acido, delle sostanze proteiche, a caldo od a freddo, altri sulla precipitazione a freddo delle globuline, altri infine sulla misurazione nefeloscopica.

All'infuori del metodo del dosaggio ponderale, il quale è lungo ed assai delicato, le reazioni che hanno avuto maggiore fortuna in Italia sono quelle di Nonne e di Noguchi, che differenziano la globulina dalla sierina. Queste reazioni, più complicate di quelle assai prima proposte da Widal, Sicard, Ravaut, Guillain et Parent, hanno colpito probabilmente di più lo spirito degli osservatori ed hanno anche fatto attribuire a Nonne una priorità che gli spetta solo in parte.

Ma tanto le reazioni di coagulazione a caldo, quanto i metodi di precipitazione a freddo, hanno non pochi inconvenienti.

Col rachialbuminometro di Sicard e Cantaloube, per esempio, il coagulo albuminoso talvolta non deposita *in toto*, una parte del coagulo resta in sospensione nella parte superiore del liquido. Di più succede, per ragioni non conosciute, che il coagulo sia più o meno denso, la deposizione più o meno fitta e questo può ingenerare degli errori. Inoltre la lettura del risultato non si può fare se non dopo molte ore.

La reazione di Nonne e quella di Noguchi — per occuparmi ora soltanto di quelle che vanno per la maggiore — hanno il difetto di essere unilaterali, cioè di svelare soltanto l'aumento delle globuline. Ora, è bensì vero che in alcune malattie, le globuline del liquido cefalo-rachidiano sono aumentate, ma

d'altra parte è altrettanto vero che esse sono — anche in base agli studii recentissimi — una parte minore nella costituzione globale delle sostanze proteiche del liquido cefalo-rachidiano e noi possiamo avere un aumento della sierina, consecutivo ad uno stato anormale delle meningi, il quale ci è svelato dalle altre reazioni, mentre i metodi di Nonne e di Noguchi restano quasi silenziosi. Troppo poco ancora si conosce della permeabilità meningea, della formazione del liquido cefalo-rachidiano, della costituzione stessa delle sue sostanze proteiche, per fondare dei *giudizi clinici* quasi esclusivamente su delle differenziazioni che ancora attendono un lungo studio ed una più esatta dimostrazione.

L'importanza clinica attribuita alle globuline è stata, a parer mio, esagerata. Noi siamo d'accordo col Sicard e cogli autori francesi nell'attribuire il massimo valore non alle reazioni delle globuline, ma alla ricerca dell'albume rachidiano nel suo tasso globale. Questo soltanto, perchè più comprensivo e meno soggetto a cause di errori, ci dà dei dati sicuri per i nostri scopi clinici.

In appoggio a quanto si è detto più sopra, starebbero le recenti ricerche (dicembre 1920) di Kopaczewski, il quale studiando il meccanismo della reazione di Bordet Wassermann constatò per il primo delle *modificazioni di equilibrio fisico, colloidale, nello siero di malati*, onde il concetto di costituzione chimica dell'albumina subirebbe un rivolgimento e ci si andrebbe accostando alla concezione di uno stato di equilibrio fisico o colloidale, intermediario fra le sospensioni e le soluzioni (*dispersione micellare* di Kopaczewski).

Il metodo di Nonne ha ancora un inconveniente che non vedo accennato dagli autori: esso richiede l'impiego di *solfato di ammonio di estrema purezza*. Per esperienza mia e per ricerche istituite appositamente anni or sono, posso dire che i risultati possono variare, essere cioè positivi o negativi per lo stesso liquido cefalo-rachidiano a seconda che si adopera un sale più o meno puro. L'inconveniente, come si capisce facilmente, non è trascurabile, tanto più che nei liquidi a scarso contenuto globulinico, l'interpretazione del debole opacamento risultante non è cosa agevole.

Il metodo di Noguchi è più complicato, richiedendo reagenti poco usati (acido butirrico, soluzione normale di soda) e riscaldamento a bagnomaria. Di più, lo sgradevole e tenace odore che si sviluppa durante questa ricerca, la rende poco pratica. Il Noguchi stesso si è reso conto di questo inconveniente e fors'anche della necessità di non limitare la ricerca delle albumine alla sola globulina, tanto che, poche settimane or sono, rendeva nota una nuova reazione — in sostituzione della prima — per la *valutazione delle proteine* nel liquido cefalo-rachidiano (l'autore non parla più delle *globuline*).

Tutte le reazioni però fin qui proposte sono basate sull'intorbidamento, sulla precipitazione, sulla floculazione.

Convinto che sarebbe stato assai utile e pratico un metodo che avesse una *grande sensibilità* onde svelare anche i minimi aumenti patologici delle albumine del liquido cefalo-rachidiano, studiai e resi noto nel 1914 una *reazione colorimetrica*. Essa è basata sulla ossidazione del permanganato potassico a mezzo delle sostanze proteiche del liquor.

Il permanganato di potassio è un potente ossidante delle sostanze organiche; a contatto di esse, cede il proprio ossigeno e, mentre le ossida, si riduce e si trasforma esso stesso in altre entità chimiche del manganese (Sabbatani). Nel caso nostro particolare, il colore rosa violaceo dalla sua soluzione viene trasformato in giallo paglierino, canarino.

Dopo la mia prima comunicazione alcuni studiosi, specialmente i pediatri, controllarono la reazione proposta e la trovarono utile. Nonne per il primo mi fece l'onore di una lettera in cui confermava i risultati probativi e la sensibilità della reazione al permanganato. Ma eravamo a pochi mesi dallo scoppio della guerra europea. I grandi avvenimenti che si svolsero dopo l'estate del 1914, avendo sconvolto il lavoro calmo di laboratorio, permisero a pochi sperimentatori di studiare la reazione. Oltre al Nonne, Dubois e Branden la ricercarono nella tripanosomiasi umana.

Questi AA. trovarono che essa è costante nel periodo nervoso della malattia, mentre è ordinariamente assente o appena accennata nel primo stadio del morbo.

Chiaravallotti, della Clinica di Jemma, poco prima della sua tragica fine in zona di guerra, ricercò la reazione in 26 casi di malattie diverse, in massima parte di meningiti tubercolari e cerebro-spinali ed in 4 casi normali da servire come controllo. Egli dosava contemporaneamente nel liquido cerebro-spinale l'albumina, col metodo di Kjeldahl e con l'Esbach, e praticava l'esame microscopico del sedimento centrifugato. Ciò allo scopo di poter stabilire i possibili rapporti tra la reazione al permanganato, le sostanze albuminoidee e i diversi elementi corpuscolati.

Come conclusione del lavoro scrive: « La reazione del Boveri è propria del liquido cefalo-rachidiano patologico ed acquista grande valore pratico, da valere magari al letto dell'infermo, data la sua estrema semplicità tecnica e rapidità di risultati.

« L'intensità e la rapidità di essa è chiaramente in relazione con la quantità di albumina contenuta nel liquido; il tempo di reazione, minimo in liquidi contenenti più del 3 ‰ di albumina, aumenta fino a vari minuti col diminuire di questa (040-0.15) fino ad oltrepassare il lasso utile (10 minuti) per la reazione patologica ed entrare gradatamente nei confini del normale.

« L'aumento corpuscolare (linfociti, polinucleari) del liquido, sembra acceleri ed intensifichi la reazione, non tanto per sè stesso quanto per l'aumento delle nucleo-globuline che apporta e con il quale si accompagna ».

Vaglio pure si occupò del valore clinico diagnostico della reazione, eseguendo anche la prova con una tecnica un po' diversa.

Egli così si esprime: « A me preme mettere sopratutto in evidenza l'importanza pratica dal punto di vista clinico e diagnostico che a tale semplicissima reazione può ascriversi, al letto stesso dell'ammalato, qualora si sia in presenza di *liquidi perfettamente limpidi* quali si è soliti osservare nelle meningiti tubercolari e nelle lesioni meningo-vascolari di natura sifilitica e quali ho riscontrati in casi di encefalite e ascesso cerebrale e in casi di meningiti da altri germi, a decorso rapidamente mortale ».

Genoese, della Clinica Pediatrica di Roma, studiò la reazione in numerosi liquidi spinali di bambini degenti in Clinica o avuti privatamente in osservazione e potè confermare « la grandissima utilità della prova che permette in modo semplice e facile, *a differenza di altri metodi,* di giudicare delle condizioni normali o patologiche di un liquido cefalo-rachidiano ».

Rebizzi, nel suo importante volume sullo « Pseudo tumore cerebrale » trovò costantemente negativa la prova al permanganato nei casi di pseudo tumore, in cui il liquido dava quindi lo stesso reperto dei liquidi normali e richiama l'attenzione su questa ricerca che costituisce « un nuovo mezzo preziosissimo per la diagnosi differenziale ».

Bardisian si occupò anche dell'argomento nella Clinica Pediatrica di Firenze ed arriva a conclusioni che concordano con quelle dei precedenti sperimentatori. Particolarmente egli riporta 4 esempi che definisce « classici » di bambini inviati in Clinica con diagnosi di meningite, nei quali il reperto negativo della reazione permise di escludere la forma acuta meningea ed il decorso ulteriore e la guarigione successiva dimostrarono che si trattava di altre affezioni.

Però, malgrado l'accordo degli studiosi che si sono occupati in modo speciale della questione, la reazione al permanganato non è ancora abbastanza conosciuta e non è entrata nella pratica comune, *probabilmente anche perchè essa non porta un nome straniero.* Onde ho creduto prezzo dell'opera di ritornare per un momento sulla questione e dedicare queste poche righe non solo ai neurologi, ma *a tutti i medici,* anche ai chirurghi, poichè io penso che lo esame del liquido cefalo-rachidiano, a scopo di rapida diagnosi, possa e debba essere fatto da tutti, non essere monopolio di pochi.

Quale internista, quale pediatra, quale oculista, quale otoiatra, quale sifilografo, quale ostetrico o chirurgo in genere, non si è trovato al letto di un ammalato presentante dei fenomeni meningei, in angosciosa titubanza nell'affermare o nell'escludere una meningite iniziale, complicante o no altre malattie?

Orbene, la semplice e facile prova al permanganato, eseguibile in qualunque ambiente, lo potrà guidare ad una diagnosi esatta, con quali vantaggi per il malato ed il medico stesso è inutile ricordare. Riferisco brevemente la tecnica della reazione, anche nella considerazione che da taluni non è eseguita nel modo da noi proposto od è riportata con degli errori. Così, per es., nel « Manuale di Semeiotica Medica » del Ferrarini e nella « Revue Neurologique » dello scorso anno (n. 7) si legge che la reazione si eseguisce con una soluzione di permanganato all'1 ‰. Ora con una soluzione di questo genere la reazione non si verifica nei limiti di tempo stabiliti e quindi si avranno dei risultati quasi costantemente negativi.

Tecnica della reazione.

Ecco come si procede:

In una provetta, di calibro piccolo, si versa un cc.^{3} di liquido cefalo-rachidiano da esaminare, poi si aggiunge lentamente, facendo scorrere lungo le pareti del tubo, 1 cc.^{3} di soluzione di permanganato potassico all'*1 per diecimila.* Riportata la provetta in posizione verticale, si osserva la colorazione che

prende la zona di confine fra il liquido cefalo-rachidiano e la soluzione di permanganato.

Se il liquido cefalo-rachidiano è normale, non si ha nessuna colorazione; nei casi patologici invece la zona di limite dei due liquidi si colora in giallo più o meno carico.

Questa reazione però, che potremo chiamare *zonale,* non è così evidente come la *reazione globale*, e cioè, se imprimiamo qualche lieve mossa alla provetta, in modo da mescolare i due liquidi, vediamo dopo poco tempo un cambiamento totale di colore del liquido.

La colorazione rosa-violacea del permanganato scompare se il liquido è patologico e la miscela assume una tinta giallo-paglia, giallo-canarino.

Se invece abbiamo un liquido c. r. normale, la colorazione resta rosa violacea.

La reazione si produce molto rapidamente ed il suo valore è appunto in rapporto alla prontezza di produzione.

Si ha una *reazione forte* (+ + +) quando essa si produce in meno di due minuti primi, *media* (+ +) se in 3-4 minuti, *debole* (+) se in 5-6-7 minuti.

Al di là di questo limite la reazione è da ritenersi *negativa,* inquantochè dopo un certo tempo anche in condizioni normali la miscela cambia di colore.

Tale è il metodo per la reazione. Dal marzo 1914 fino ad oggi ho potuto eseguire la reazione su *diverse centinaia di liquidi cefalo-rachidiani,* appartenenti a malati delle più diverse malattie, oppure anche a sani che servivano di controllo.

Specialmente negli anni 1915, 1916, 1917, 1918 allorquando dirigevo Centri Neurologici Militari ebbi occasione di fare un grande numero di esami di liquor. Ed anche le recenti epidemie di influenza e di encefalite epidemica, mi diedero la possibilità di continuare lo studio del liquido cefalo-rachidiano. La reazione al permanganato era eseguita comparativamente cogli altri metodi sopraccennati e parallelamente all'esame citologico.

Orbene, la ricerca metodica della prova al permanganato non ha fatto che portare conferma a quanto avevamo già enunciato.

In linea di massima, non credo che siano da modificare i tempi dati come indici della graduazione positiva della reazione.

In altri termini, una forte reazione si ottiene sempre entro i 2 minuti primi, una media entro 3-4 minuti, una debole in 5-6-7 minuti. Solo è da osservare questo fatto: può accadere, in casi però rari, che la miscela si riduca entro 8-9 minuti. Un liquido cefalo-rachidiano sicuramente normale, cioè appartenente a persona sana, non dà colorazione giallo-paglierino se non dopo 10 minuti, a volte ne impiega 15 e più.

Come dobbiamo interpretare la riduzione compiuta in questi casi entro tale tempo? Io considererei queste reazioni che si svolgono in questo «*tempo di passaggio*» fra il limite patologico ed il limite normale, non come *condizioni infiammatorie* — sia pure lievi — delle meningi ma come *stati abnormi dei plessi coroidei e delle meningi,* consecutivi ad altre cause, predisponenti od occasionali a seconda del caso. Mi limito ad enumerarle:

1° Turbe di secrezione dei plessi coroidei (iperpressione endorachidea, ecc.);

2° Aumento della permeabilità meningea;

3° Turbe della crasi sanguigna (intossicazioni, infezioni) e rottura del normale equilibrio nutritivo dei tessuti coroidei e meningei;

4° Iperalbuminosi sanguigna.

Simili condizioni possono verificarsi in casi di influenza, encefalite epidemica, di setticemia, ecc.

D'altra parte, che in alcuni casi ci sia dato di scoprire un *momento di passaggio* del liquido cefalo-rachidiano dalla norma ad una condizione patologica, oppure anche uno *stato più prolungato, intermedio,* fra le condizioni normali e quelle patologiche del liquido cefalo-rachidiano, non ci deve molto meravigliare quando si tenga presente che le sostanze proteiche esistono già fisiologicamente nel liquor (gr. 0.10-0.20 per litro). Solo il loro aumento netto serve in clinica per la diagnosi.

Credo superfluo enumerare tutte le forme morbose nelle quali la reazione al permanganato dà risultato positivo o negativo.

Anche una tale enumerazione riescirebbe inesatta, poichè ognuno comprende come il liquor può subire modificazioni a seconda degli *stadi della malattia,* onde non vi può essere una regola fissa. Si possono sintetizzare i fatti, dicendo che *essa è positiva tutte le volte nelle quali il liquido è alterato,* cioè, siccome essa segna un aumento patologico della albumina, è *iperalbuminoso.*

Solo qualche osservazione crediamo utile di fare a proposito della malattia più frequente: la meningite.

In molti di questi casi si osserva che l'*iperalbuminosi precede la linfocitosi,* oppure ad una forte reazione (+ + +) corrisponde, specie in un primo tempo, una non ugualmente forte linfocitosi.

A questo proposito ricordo un fatto simile, dimostrato anni addietro nel saturnismo cronico, e cioè: in alcuni saturnini mentre esiste un aumento spiccato dell'albumina, vi può essere al contrario penuria o deficienza di leucociti; in altre parole si osserva una specie di dissociazione albumino-leucocitaria, simile a quella già veduta da Sicard in talune compressioni midollari.

Nei bambini, con sintomatologia meningea, una reazione al permanganato debole o al limite di passaggio parla in favore di meningismo, non di meningite e cioè *anche se esiste una leggera linfocitosi.*

Il bambino reagisce, *nelle forme acute,* in modo diverso dall'adulto di fronte alle cause comuni infettive o tossiche ledenti il suo sistema nervoso: aggiungo subito che enuncio questa constatazione guardandomi bene dall'affermarla come regola assoluta.

Eccettuata la meningite, nella quale qualunque sia l'età la prima alterazione umorale è data — a parer nostro — dalla iperalbuminosi rachidiana, allorquando una causa tossica tocca o lede le meningi si hanno due comportamenti diversi a seconda che si tratta di un bambino o di un adulto: nel bambino la prima reazione ad un agente acuto tossico o infettivo è data dalla linfocitosi, che può essere modesta, ma senza iperalbuminosi.

Per esempio, noi possiamo trovare 4-5-8 linfociti per millimetro cubo (cellula di Nageotte) e reazione al permanganato assente o al limite di passaggio. In questi casi possiamo escludere la meningite, malgrado la linfocitosi.

Il liquido cefalo-rachidiano normale, esaminato col metodo Nageotte, dà cifre inferiori ad 1 od al massimo un globulo bianco per millimetro cubico.

Nell'adulto invece la prima manifestazione è la iperalbuminosi, senza linfocitosi, sempre parlando, come ho già detto, di forme acute, esclusa quindi la infezione sifilitica.

Sul tempo di comparsa della iperalbuminosi, svelabile colla reazione al permanganato, nella infezione sifilitica, sulle sue modificazioni consecutive alle cure mercuriali od arsenobenzoliche, quantunque abbia già un buon numero di osservazioni cliniche, pure stimo prudente di non emettere nessun giudizio, attendendo a raccogliere un maggior numero di fatti.

Concludendo: A noi sembra che la reazione al permanganato, per l'unità di misura del tempo che essa offre, per la sua facilità e sensibilità, possa trovare applicazione a studii collaterali sul liquido cefalo-rachidiano, anche più precisi di quelli da noi iniziati.

Comunque, la consigliamo tanto allo studioso, quanto al pratico, nella certezza di offrirgli un valido aiuto di ricerca clinica e di diagnosi (*).

BIBLIOGRAFIA.

1. P. Boveri. *Di una nuova reazione del liquido cefalo-rachidiano.* Soc. Lombarda di Scienze Mediche e Biologiche, 16 aprile 1914, e Soc. de Neurologie de Paris, 11 juin 1914.
   Idem. *Le reazioni meningee nel saturnismo cronico.* Riforma Medica, n. 31, 1913.
   Idem. *Il liquido cefalo-rachidiano nella encefalite epidemica.* Soc. Lombarda di Scienze med. e Biol., 16 aprile 1920, e Riforma medica, n. 17, 1920.
2. Dubois et van Branden. *La Réaction de Boveri dans la Trypanosomiase humaine.* Soc. de Pathol. Exotique, 12 mai 1915: Presse médicale, n. 33, 1915.
3. Chiaravallotti L. *Sul valore della reazione del Boveri.* La Pediatria, fasc. 10, 1917.
4 Vaglio R. *Valore clinico-diagnostico della reazione di Boveri sul liquido cefalo-rachidiano.* La Pediatria, fasc. 10, 1917.
5. Genoese G. *Intorno alla prova di Boveri,* ecc. Policlinico, Sez. Pratica, n. 4, 1919.
6. Rebizzi R. *Pseudo-tumore cerebrale.* Volume di pag. 341 con 14 tavole. — Tipografia Bignotti e Figli, Castiglione delle Stiviere (Mantova), 1916.
7 Bardisian A. *Su la nuova reazione del Boveri sul liquido cefalo-rachidiano.* Rivista di Clinica Pediatrica, fasc. 3, 1919.
8. Kopaczewski W. *Les colloides en Thérapeutique.* Presse médicale, n. 37, 1921.
   Idem. *Le mécanisme de la Réaction de Bordet-Wassermann.* Acad. des Sciences de Paris, 6 déc. 1920.
9. Noguchi H. *The protein Reaction of the cerebro-spinal fluid.* Journal of the Amer. med. Association, n. 10, 1921.

(*) Durante la stampa del presente lavoro è apparso uno studio di Guillain e Libert sulla nostra reazione, che conferma il valore della ricerca e così conclude: «L'étude que nous avons poursuivie sur la réaction au permanganate de potasse de Boveri nous a conduit à cette conclusion, que la réaction s'observe dans presque toutes les réactions méningées avec hyperalbuminose, que son intensité plus ou moins grande est le plus souvent proportionnelle au taux plus ou moins élevé de cette hyperalbuminose». (G. Guillain et E. Libert: *Étude sur la réaction au permanganate de potasse de P. Boveri dans le liquide céphalo-rachidien.* Annales de Médecine, n. 4, 1921).

Roma, 1921 — Tip. Cartiere Centrali. L. Pozzi, *resp.*

(44)

Anno XXVIII Roma, 1 Novembre 1921 Vol. XXVIII-M (fasc. 11)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
DIRETTA DAL
Prof. VITTORIO ASCOLI
Direttore della R. Clinica Medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO:

I.

Clinica Medica della R. Università di Bologna
diretta dal prof. P. Albertoni.

Alterazioni termiche e lesioni trofiche nei processi morbosi.

Seconda comunicazione del prof. Pietro Albertoni (*).

In un precedente studio sulla malattia di Raynaud ho trovato che in siffatto processo morboso, essendo lesi i punti cutanei per il caldo e per il freddo, da detti punti non sono trasmessi in maniera normale gli stimoli che mantengono l'attività dei centri trofici.

Riferisco ora un'altra serie di ricerche nella siringomielia, nella sclerodermia, nella sclerosi laterale amiotropica, e delle esperienze speciali allo scopo interpretativo.

Ho studiato due casi di siringomielia di cui espongo brevemente la storia ed i risultati ottenuti.

Siringomielia.

C. M., d'anni 36, da Calderino, contadina. Padre forte bevitore, irascibile, violento, rissoso; aveva accessi indomabili di ira susseguiti da sonno profondo e prolungatissimo. Madre psicopatica.

La paziente è la nona di 12 fratelli. Dai 15 ai 22 anni fu in Brasile dove lavorò a lungo in plaghe acquitrinose.

All'età di 27 anni la donna cominciò a notare parestesie a carico degli arti superiori e inferiori; di tratto in tratto comparivano dolori a carattere folgorante. Un paio d'anni dopo l'insorgenza e il perseverare di tali fatti sensitivi cominciarono ad apparire flettene alle mani, ai piedi, agli avambracci

(*) Per la prima comunicazione, vedi questo stesso Giornale (Sez. Medica) 1920.

e alle sure: tali flittene erano quasi del tutto indolenti e si rompevano spesso dando luogo a piaghe torpide che si ricoprivano di croste ematiche e purulente. La pelle delle mani e dei piedi si fece rugosa, screpolata. Circa lo stesso tempo in cui s'iniziò la comparsa delle flettene la malata cominciò a notare fenomeni distrofici a carico dei muscoli delle mani (eminenza tenar ed ipotenar, interossei) e dei piedi: in seguito di tempo fenomeni di ipotrofia muscolare furono notati a carico degli avambracci e delle mani. Questi fenomeni di ipotrofia muscolare furono seguiti da fenomeni a carico dei nervi cranici, e cioè l'I. notò di non potere più suffolare, la voce si fece disfonica, le palpebre non si poterono più abbassare o per meglio dire nella chiusura degli occhi esse più non collimarono e nel contempo esisteva epifora. Inoltre l'inferma aveva scialorrea e crisi ingente di sudorazione; soffriva molto di intense pirosi gastriche ed intercorrentemente di vomiti copiosi, che non avevano causa apparente: il vomito era molto acido.

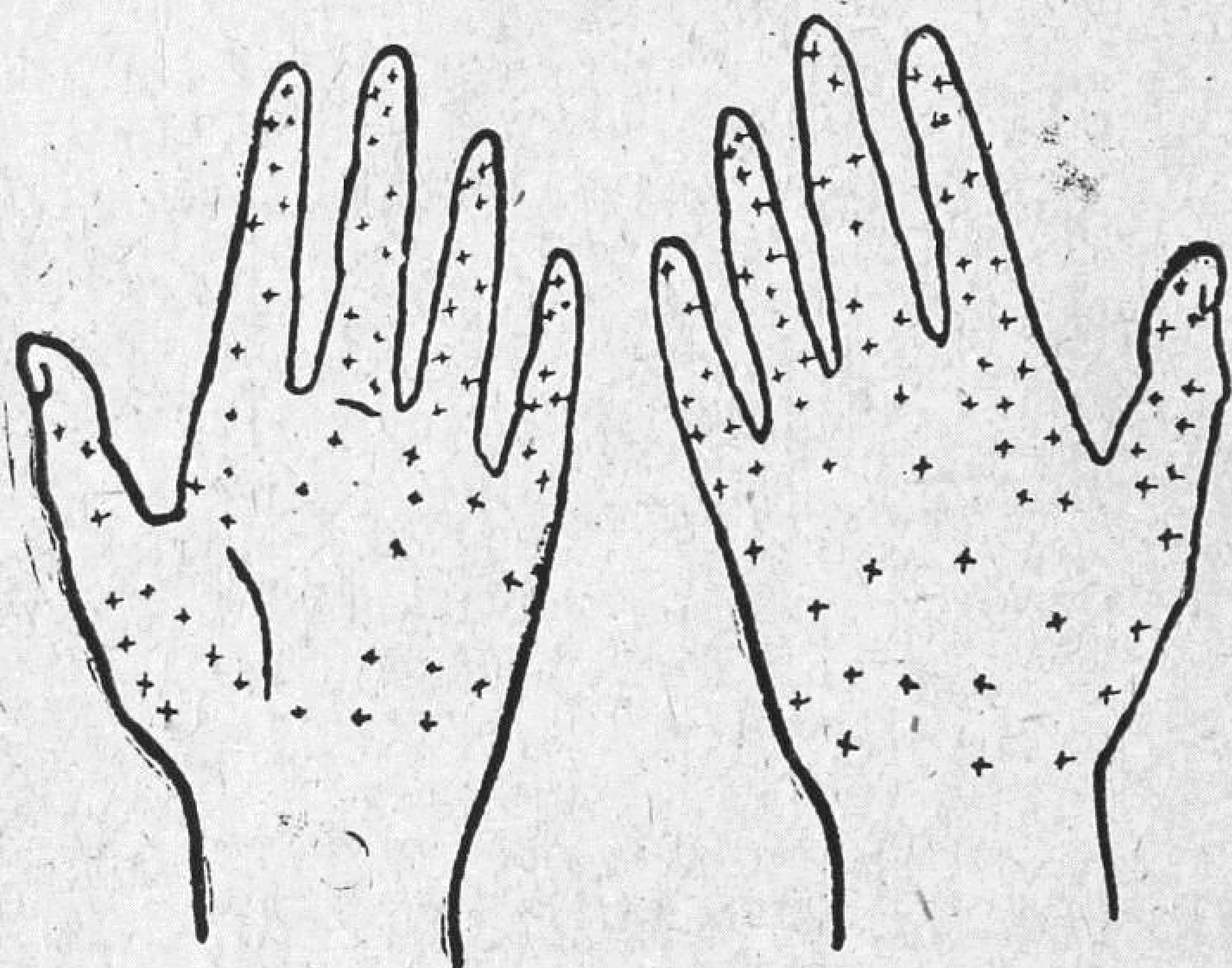


Fig. I. — A. R. - Individuo *normale*. Punti per il *freddo* (T. + 5°).

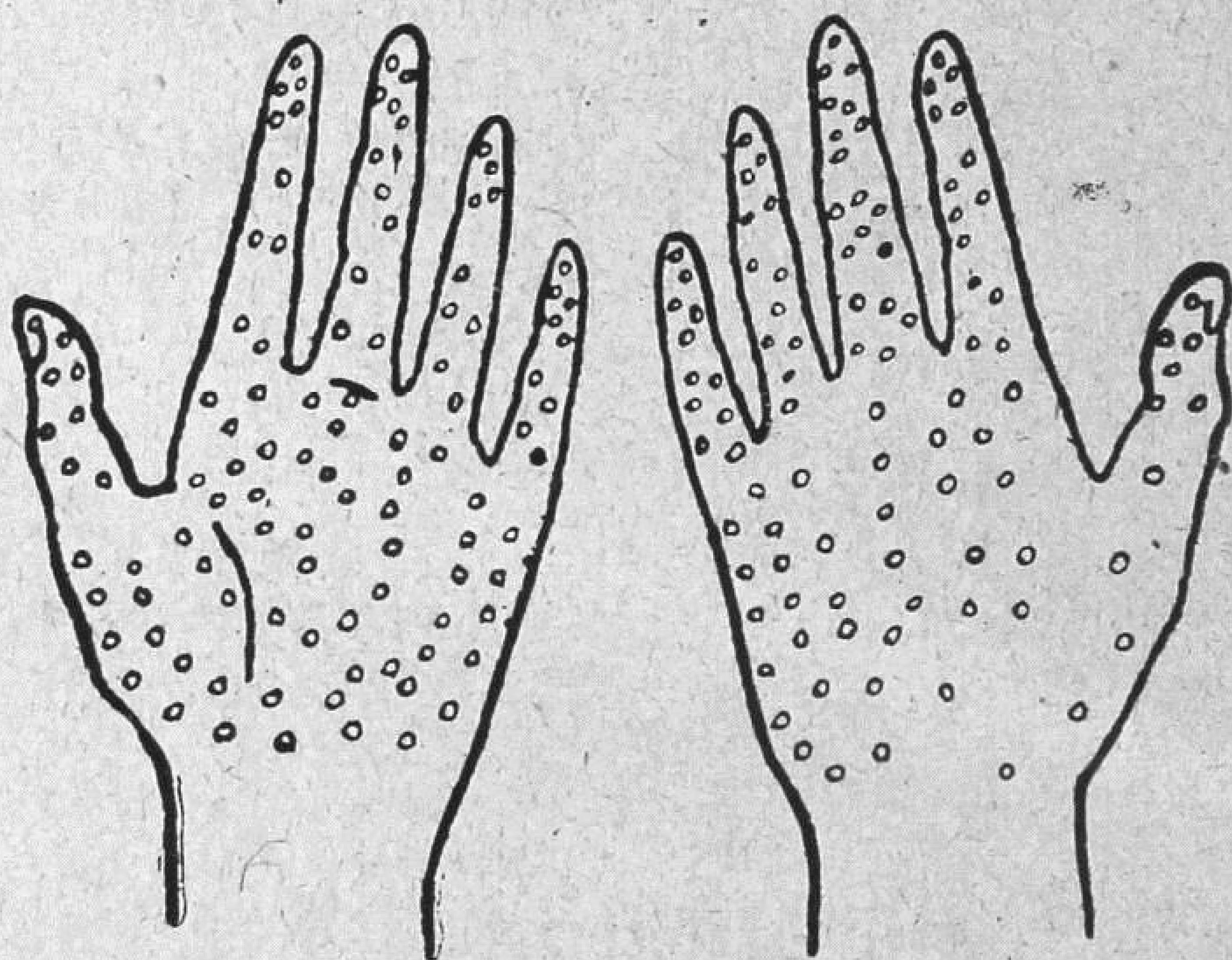


Fig. I-*bis*. — A. R. - Individuo *normale*. Punti per il *caldo* (T. + 42°).

Tutti i fatti fin qui notati (flittene, ipotrofie muscolari, crisi sudorali, e concomitantemente parestesie dolorose degli arti) durarono a svolgersi lentamente nel corso di 6 anni; fin che nel 1916 circa, incominciarono ad apparire paterecci indolenti alle dita delle mani e dei piedi, paterecci che decorrevano con accessi febbrili erratici, e dopo aver durato più o meno a lungo guarivano o mutilando o deformando (frequente l'anchilosi) le dita colpite.

Nel corso della malattia l'I. ha sofferto spesso di cefalea e di rachialgia. La deglutizione ha presentato qualche difetto (fuoriuscita di liquidi dal naso, insorgenza di tosse nel passaggio degli alimenti e delle bevande). La psiche si è fatta molto triste, taciturna; qualche idea di suicidio.

Le mestruazioni, comparse a 14 anni, furono sempre normali per qualità e quantità, fino a questi ultimi tempi.

E. O. — Donna di piccola statura (altezza m. 1.33) con spiccatissime note di acondroplasia. Ambito cutaneo e mucose di colorito pallido. Nulla a carico dei gangli linfatici.

La ghiandola tiroide è — verosimilmente — piccola.

A carico dell' *apparato respiratorio* intercorrentemente qualche modico fatto di catarro bronchiale.

A carico dell'apparato circolatorio soffio anemico alla base del cuore.

Respiro e cuore ordinariamente ritmici; di frequenza un po' superiore alla norma è il polso (85-90 battute).

Sistema nervoso. — Motilità dei bulbi oculari lievemente inceppata nella convergenza. Lagoftalmo bilaterale. Deficienza motoria del 7° — superiore ed inferiore — di ambedue i lati. Mobilità passiva del tronco e degli arti superiori libera in tutti i sensi: i piedi sono in permanente equino-varismo (paralisi dei movimenti di flessione dorsale del piede).

Deficienza motoria dei muscoli delle docce vertebrali e delle pareti addominali: energia degli arti superiori un po' deficiente. Gli arti inferiori — prescindendo dall'accennata paralisi dei movimenti di flessione dorsale del piede — sono forniti di energie muscolari abbastanza buone. Motilità delle dita delle mani e dei piedi ostacolata gravemente dalle amputazioni, anchilosi, ecc. (v. trofismo).

Riflessi. — Pupille un po' anisocoriche. La sinistra è un po' ristretta in confronto della destra, che ha diametro normale.

Reazione pupillare alla luce e all'accomodazione un po' torpida ed esauribile. Riflesso congiuntivale e palpebrale un po' debole da ambedue i lati: pronto il corneale. Riflessi tendinei e periostei degli arti un po' vivaci. Pronti i r. r. addominali. Nessun fenomeno di clono.

Movimenti coordinati. — Non esiste incoordinazione: un po' di incertezza nei movimenti delicati.

Sensibilità. — Presenta gravi alterazioni. Tutte e tre le specie fondamentali della sensibilità cutanea — tattile, termica, dolorifica — sono molto lese. L' alterazione non è uniformemente distribuita sull'ambito cutaneo, ma ha il massimo di intensità nelle parti distali degli arti, e specie nelle mani e nei piedi. Nel viso la sensibilità presenta alterazioni assai meno cospicue che nelle mani e nei piedi, ma certo più considerevoli che nel tronco. L'offesa della sensibilità non è della stessa importanza per le tre specie; in generale si osserva: 1° *modica offesa della sensibilità tattile*; 2° *spiccata offesa della sensibilità dolorifica*; 3° *grave offesa della sensibilità termica* (dissociazione).

Nelle mani e nei piedi la malata di rado riesce a distinguere la temperatura di 50° da quella del ghiaccio fondente: nelle sure e negli avambracci la distinzione delle due anzidette temperature avviene più spesso ma non costantemente; quasi sempre la distinzione è fatta nelle braccia e nelle coscie, sempre nel tronco.

Nelle mani e nei piedi solo la temperatura di 60° dà sempre una sensazione: nel tronco e più specialmente nel seno, anche temperature di 25°-26° sono prontamente avvertite.

Esiste poi manchevolezza spiccata nella localizzazione di un dato stimolo sensitivo, ed inoltre esauribilità nella percezione.

Senso muscolare: conservato.

Sensibilità barica: poco o punto lesa.

Sensibilità ossea (conduzione vibrazioni diapason): normale.

Sensibilità stereognostica: gravemente offesa alle mani e ai piedi (da tener conto che esistendo molteplici amputazioni e deformità delle dita, l'attitudine prensile è fortemente limitata).

Le masse muscolari e le ossa sono un po' iperestesiche. Dei tronchi nervosi è notevolmente sensibile alla pressione solo il V.

Nulla di notevole a carico delle *Sensibilità specifiche*, e del campo visivo. Fondo oculare normale.

Trofismo: molteplici e apparentissime lesioni che interessano sia la pelle sia i muscoli, sia le ossa esistono alle mani, ai piedi, in molto minor grado al viso (in quest'ultimo interessano solo la pelle ed alcuni dei muscoli mimici).

Le dita delle *mani* dànno a vedere numerosissimi segni di lesioni cutanee ed ossea: le eminenze tenar ed ipotenar sono profondamente atrofiche, così pure i muscoli interossei: molte dita hanno anchilosi interfalangee, altre sono accorciate, rattrappite, come invaginate: alcune dita hanno la lunghezza di 12-16 mm., pur essendo rappresentati tutti e tre i segmenti e anche l'unghia in modo assai rudimentale.

Ai piedi esistono gravi mutilazioni delle dita, talune delle quali sono mancanti della base: alcune altre dita sono accorciate, rattrappite, o come invaginate.

Le alterazioni trofiche della pelle consistono in atrofia del derma papillare, assottigliamento dell'epidermide, screpolature, etc.: esistono di frequente flittene.

Le *sure* e gli *avambracci* danno a vedere qualche fatto, limitato, di ipotrofia muscolare.

L'*esame radiografico* fa vedere a carico delle mani e dei piedi una osteite

rarefacente che assume il massimo di intensità alle dita ivi presentando le note più salienti dell'osteoporosi e delle carie con distruzione dell'osso. Il processo distruttivo osseo è più avanzato ai piedi che alle mani: tanto negli uni quanto negli altri esso à il massimo di intensità nelle falangi, e tra queste nelle distali.

Si osservano poi numerose lussazioni e sublussazioni delle dita.

All'infuori delle mani e dei piedi l'esame radiografico non presenta particolarità.

Altre funzioni nervose: Masticazione possibile anche per la durata di un buon pasto.

Deglutizione: qualche tenue disordine.

Fonazione: voce nasale, esile, un po' rauca.

Linguaggio: non esiste disartria. Difetto di pronunzia delle labiali.

La *psiche* è molto rudimentale. Affettività scarsa. Qualche crisi di malinconico mutismo e di pianto.

Stazione eretta ed andatura: normale la stazione eretta, nell'andatura si nota un distintissimo *steppage, sfinteri*, normali.

La diagnosi di siringomielia risultava in questo caso manifesta e la ricerca dei punti termici ha dimostrato l'estrema loro riduzione e scomparsa in larghi tratti delle mani; la sensazione di freddo era denunziata come *freschino* e quella di caldo in senso diminutivo come *caldino*.

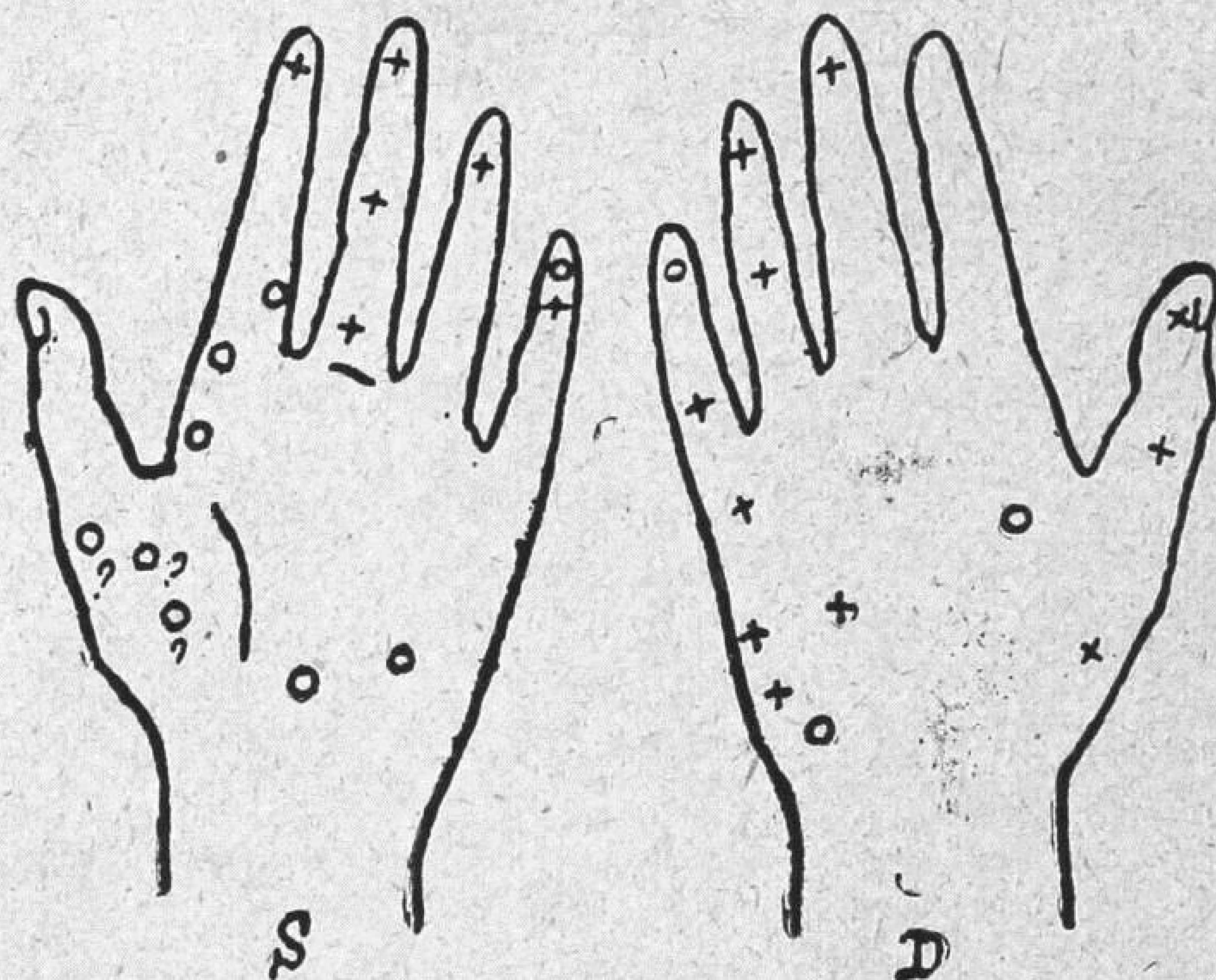


FIG. II. — *Monetti Oleonica* (Siringomielia). — Punti per il *freddo* (+) e punti per il *caldo* (o).

Le stesse osservazioni abbiamo potuto ripetere in altro caso di siringomielia nella quale il processo aveva attaccato i piedi, ed i risultati furono anche più spiccati e notevoli in confronto di altra persona della stessa condizione ed età. Diamo una breve storia anche di questo caso di siringomielia:

Anamnesi. — A. D., di anni 70, cantiniere, di Bologna. La madre è morta a 45 anni di tubercolosi polmonare, una sorella ha sofferto di artrosinovite tubercolare. Il paziente non ha avuto malattie degne di nota fino a 50 anni, epoca in cui cominciò ad avvertire al piede destro senso di calore, seguito da lieve tumefazione delle dita e della regione dorsale del piede, disturbi che si accentuavano col camminare; a volte insorgevano pure leggeri dolori, che cessavano col riposo. In seguito la tumefazione e il dolore andarono accentuandosi, la cute assunse un colorito brunastro e divenne più consistente. All'età di 52 anni cominciarono a prodursi piccole ulcerazioni della cute delle dita e della regione plantare in corrispondenza delle articolazioni metatarso-falangee del piede destro, ulcerazioni che in breve diedero esito a sangue, a pus e a frammenti ossei. L'alluce, e successivamente le altre dita, andarono

gradatamente raccorciandosi, divennero tozze, flessibili e perdettero quasi totalmente le unghie, il piede col tempo assunse anch'esso una forma tozza. All'età di 60 anni si iniziarono gli stessi disturbi e le stesse alterazioni al piede sinistro. Intanto nella cute del tronco e degli arti insorse una forma di dermatosi, diagnosticata per Prurigine di Hebra, che affligge tuttora il malato.

Lo stato di nutrizione si mantenne sempre buono, non insorse mai febbre. Il paziente è stato forte fumatore, modico bevitore e mangiatore.

Esame obbiettivo. — Individuo di costituzione scheletrica irregolare, essendo mancanti alcune ossa dei piedi, altre alterate. Stato di nutrizione discreto, masse muscolari poco sviluppate e flaccide, specie alle gambe. La cute, arrossata al volto per un'acne rosacea, pigmentata di bruno alla regione mammaria e al terzo superiore del braccio sinistro, presenta disseminati un po' ovunque gli elementi di una prurigine di Hebra; alla regione dorsale dei piedi è pure pigmentata in bruno con varie soluzioni di continuo, di cui si farà cenno nel trofismo unitamente alle alterazioni ossee.

Apparato ganglionare linfatico: qualche grosso ganglio alle ascelle e all'inguine, duri un po' dolenti alla pressione.

Apparato respiratorio: nulla di anormale.

Apparato circolatorio: nulla di notevole al cuore, vasi arteriosi di forma e consistenza pressochè normali per l'età del paziente. Pressione omerale col Riva-Rocci mm. 180 Hg.

Apparato digerente e addome: Molti denti sono mancanti, altri cariati; nulla a carico degli organi addominali.

Sistema nervoso: Nulla di notevole nei movimenti mimici della faccia, liberi e possibili tutti i movimenti dei bulbi oculari e della lingua; pure liberi e possibili i movimenti attivi e passivi del collo, della testa, degli arti superiori, del tronco e degli arti inferiori ad eccezione delle dita dei piedi, alle quali il malato non può imprimere che limitati movimenti di flessione e di estensione a sinistra, quasi per nulla a destra.

Riflessi: Presenti e pronti i riflessi corneali, congiuntivali, palpebrali, faringeo, masseterino e mandibolare.

Presenti e normali i riflessi del bicipite e tricipite di entrambi i lati, deboli gli ulnari e radiali tanto a destra che a sinistra.

Assenti gli epigastrici e addominali, debolissimi i cremasterici, presenti e vivaci i patellari, deboli gli achillei specie a destra. A sinistra si ottiene di rado un leggero accenno al Babinski con estensione dell'alluce e flessione delle altre dita.

Sensibilità: Sensibilità tattile ovunque ben conservata. Sensibilità dolorifica di poco diminuita (tenuto conto dello stato della cute) in entrambi i piedi, specie alla regione dorsale, dove la puntura superficiale dell'ago è avvertita come toccamento, la profonda invece è avvertita come tale. La sensibilità termica un po' diminuita alle regioni dorsali e palmari delle mani, dove a volte la stimolazione fredda è avvertita come calda, è profondamente alterata ai piedi, in tutta la loro superficie, dove il paziente non sa differenziare il caldo dal freddo, anzi tutte le stimolazioni vengono avvertite come calde (acqua a 15 gradi, a 5 e pezzetti di ghiaccio). Queste alterazioni della sensibilità vanno bruscamente diminuendo subito al di sopra dell'articolazione tibio-astragalica per scomparire totalmente verso il ginocchio.

Senso muscolare, senso stereognostico e sensibilità ossea conservate.

Sensi specifici: Gusto, olfatto, udito normali. Visione cromatica conservata, campo visivo normale.

Pupille reagenti alla luce e accomodazione.

Oftalmoscopia: Papille del nervo ottico di sinistra lievemente scolorata nella metà esterna.

Trofismo: La cute, che riveste i piedi specie nella regione dorsale e in corrispondenza dell'articolazione tibio-astragalica è pigmentata intensamente in bruno coperta costantemente di minutissime goccioline di sudore, assai calda al tatto, liscia, tesa, consistente, quasi pergamenacea, pochissimo scorrevole sui tessuti sottostanti, presenta nel piede di destra, nella regione plantare, e precisamente in corrispondenza dell'articolazione metatarso-falangea

delle quattro prime dita e nella faccia plantare del 2° dito, un'ampia ulcerazione indolente, di aspetto giallastro, di consistenza callosa, dalla quale fuoriesce in piccola quantità un liquido biancastro purulento. Una seconda ulcerazione, circoscritta, coi caratteri della prima trovai nel piede di sinistra nella regione plantare in corrispondenza della testa del 5° metatarso. La forma dei piedi è tozza, ingrossata, il tarso e metatarso sembrano formare un corpo unico come se le ossa fossero saldate insieme.

Le dita hanno subito profonde deformazioni. *A destra* il 1° dito accorciato, misura dorsalmente cm. 4, arrotondato all'estremità e privo di unghia è in marcata estensione e adduzione, manca, come risulta dall'esame radiologico, di tutte le falangi ossee. Il 2° dito, della lunghezza di 1 cm. e mezzo in forte estensione, provvisto di un piccolo residuo di unghia, conserva solo frammenti dell'epifisi prossimali. Il 3° dito in esagerata estensione, della lunghezza di 1 cm. affatto priva di unghia, conserva anch'esso solo frammenti dell'epifisi prossimale. Il 4° e 5° con la falange unguale rotondeggiante; provvista di unghia, un po' accorciati, in posizione pressochè normale, mancano totalmente delle falangi ossee.

Le ossa del metatarso dello stesso piede (destro) sono deformate dal processo di carie secca con scomparsa delle epifisi distali e di parte anche delle diafisi.

Osteoporosi intensa diffusa del metatarso e del tarso. Frattura obliqua patologica dell'osso navicolare.

A sinistra: L'alluce assai ingrossato, provvisto di unghia, è un po' esteso, misura 3 cm. e mezzo ed è separato, dorsalmente, alla base da un solco profondo, manca della metà prossimale della 1ª falange ossea. Il 2° normale, per

Dovesi Antonio (Siringomielia). Punti per il *caldo* (o). Non si trova nessun punto per il *freddo* (+). All'eminenza tenare di sinistra vi sono alcuni punti in cui il freddo è percepito come caldo.

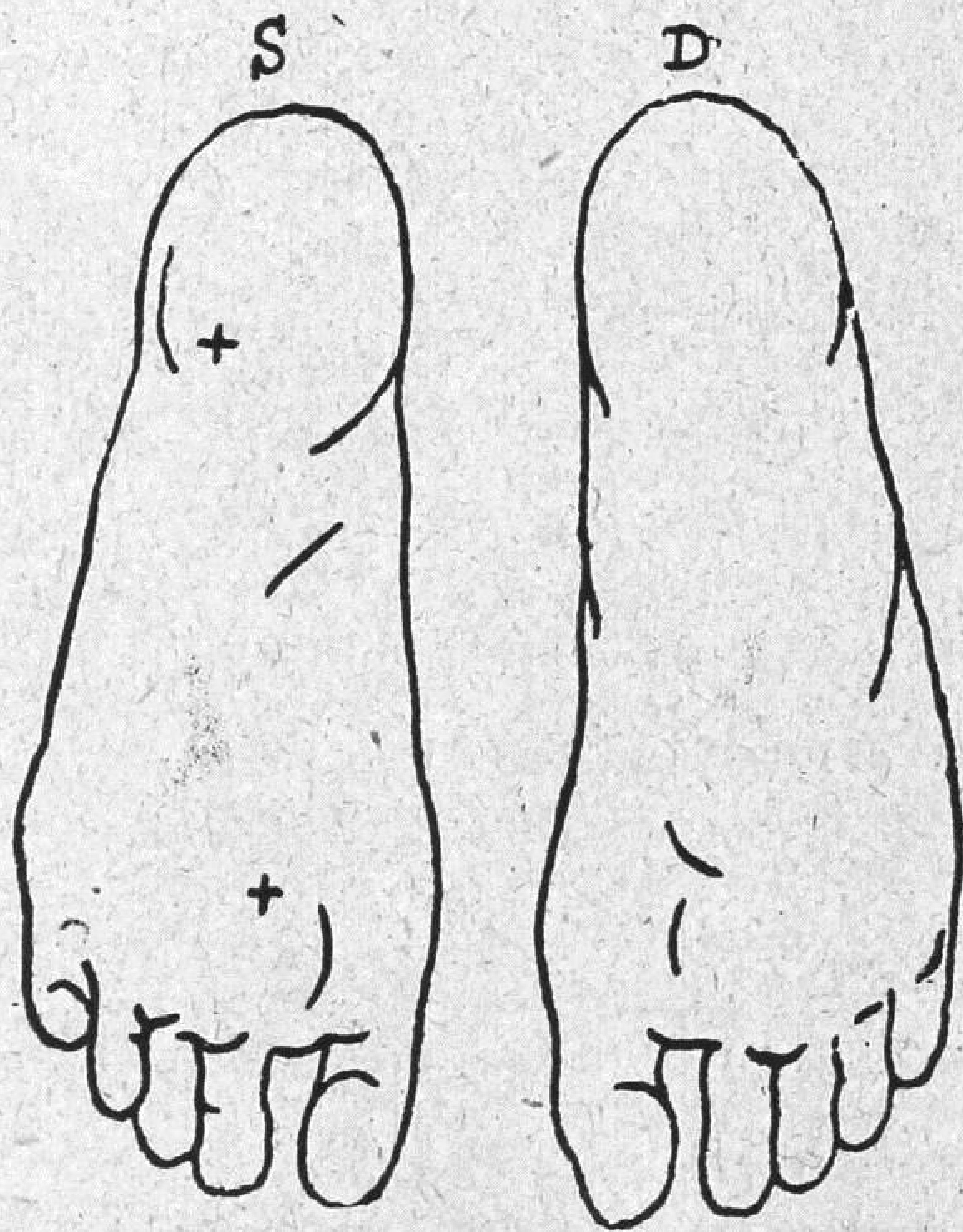


Fig. III. — *Dovesi Antonio* (Siringomielia). Pianta del piede: due soli punti per il *freddo* (+) a sinistra, nessuno per il caldo.

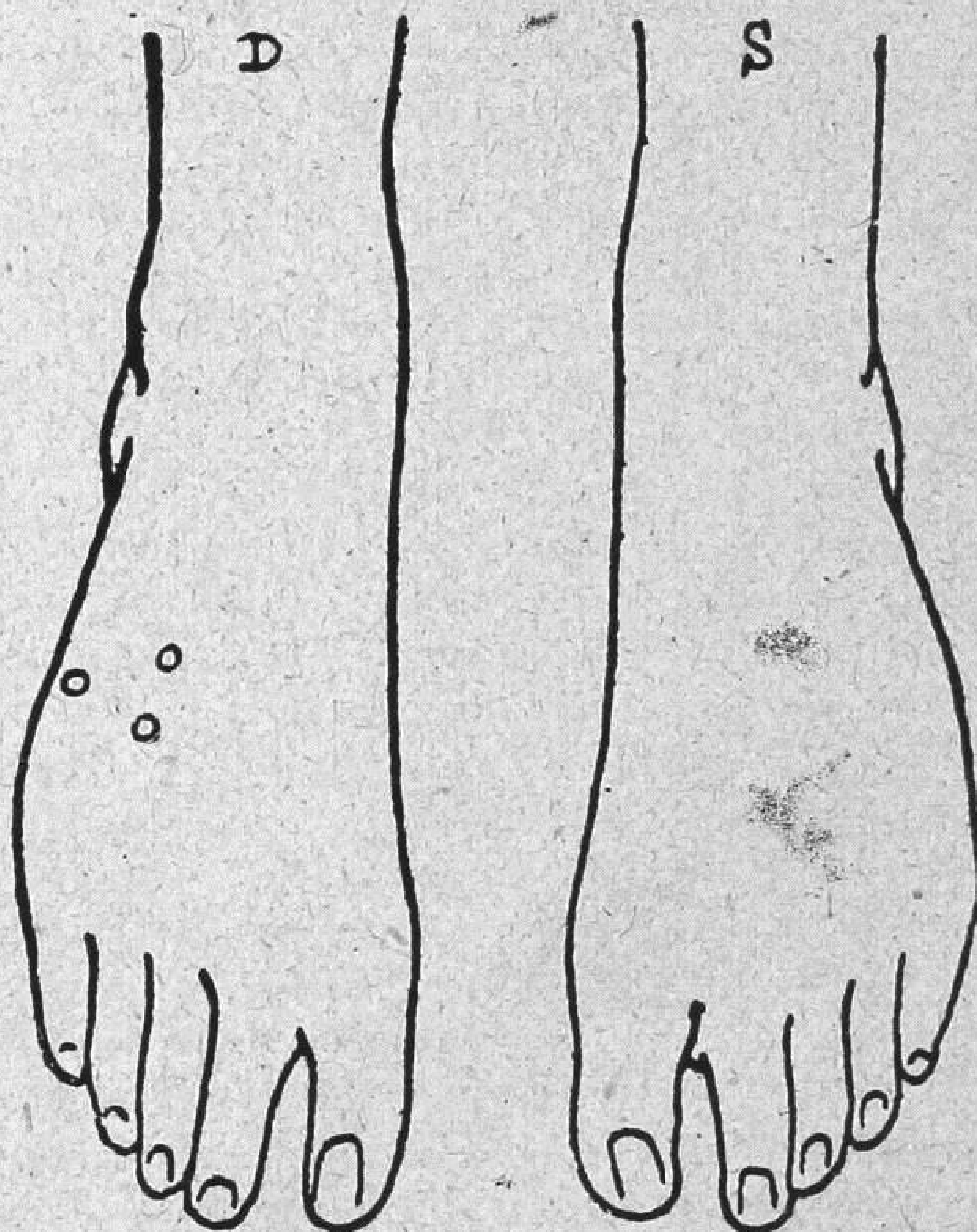


Fig. III-*bis*. — *Dovesi Antonio* (Siringomielia). Dorso del piede: tre soli punti per il caldo (o) a destra; nessuno per il freddo (+).

lunghezza e posizione, sprovvisto quasi totalmente dell'unghia, presenta sublussazione delle falangi. Il 3° all'aspetto normale, presenta anch'esso sublussazione delle falangi. Il 4° in forte estensione, misura appena 1 cm. sprovvisto di unghie, manca totalmente delle falangi ossee. Il 5°, coll'estremità rotondeggiante esteso, sprovvisto di unghia, della lunghezza di 1 cm. e mezzo conserva solo un piccolo rudimento della prima falange.

Il 1°, 3° e 4° metatarso deformati dal processo di carie secca, con scomparsa delle epifisi distali e di parte delle diafisi.

Osteoporosi intensa e diffusa del metatarso e del tarso.

Stazione eretta possibile e normale.

Deambulazione: Poggia sul tallone; piede sinistro rotato all'esterno.

Esame elettrico: Nessuna alterazione importante.

Sieroreazione di Wassermann negativa. Esame delle urine negativo. Esame morfologico del sangue notevole eosinofilia (14 %). Il malato non ha permesso la puntura lombare.

Anche in questo caso la diagnosi di siringomielia essendo sicura abbiamo fatta la ricerca dei punti termici ed i risultati appaiono evidenti dall'esame della figura e dal confronto con quella che si riferisce ad Armieri Francesco degente in Clinica medica per malaria.

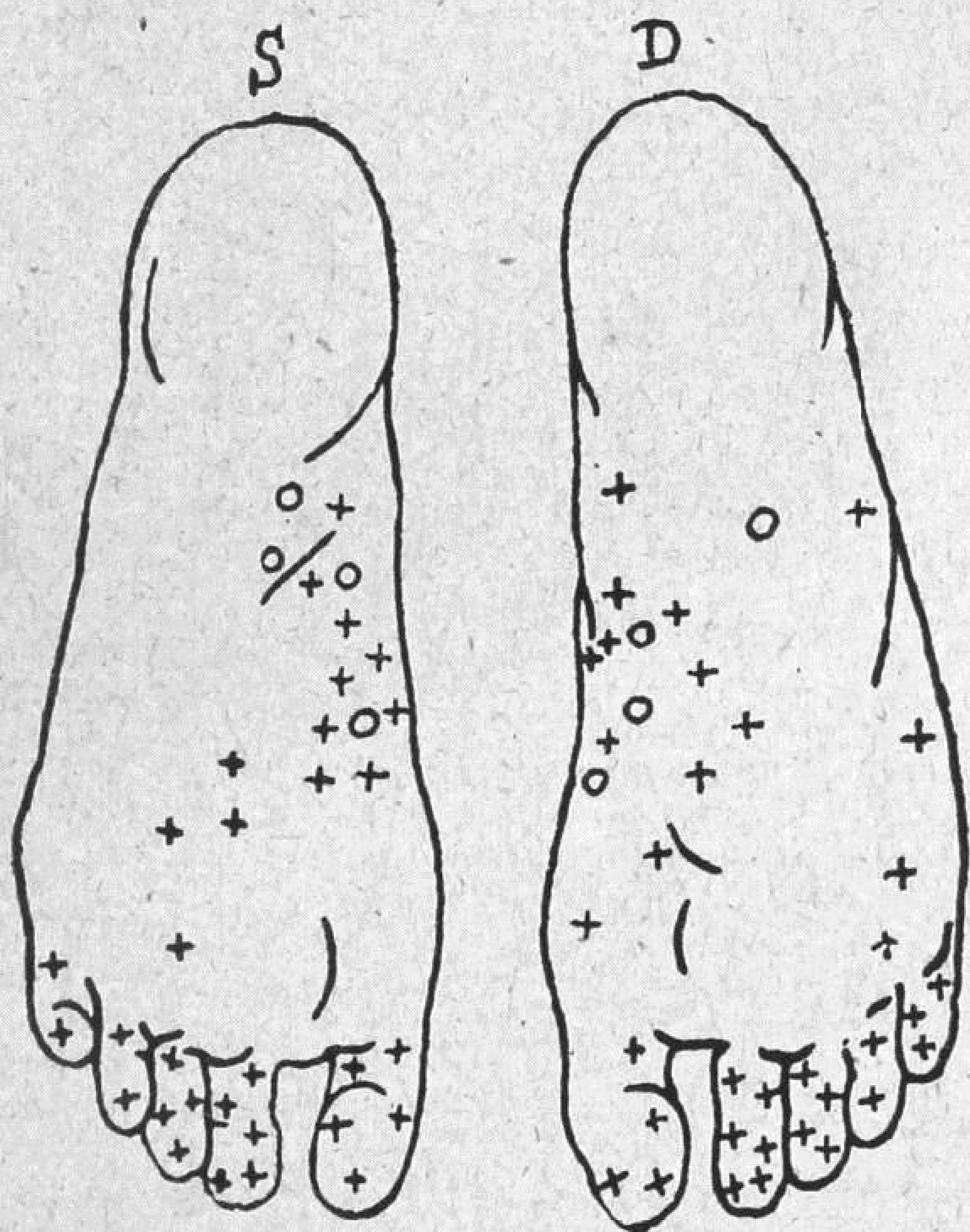


Fig. IV. — A. F. Individuo *normale*. Punti per il *freddo* (+) e punti per il *caldo* (o) nella pianta del piede.

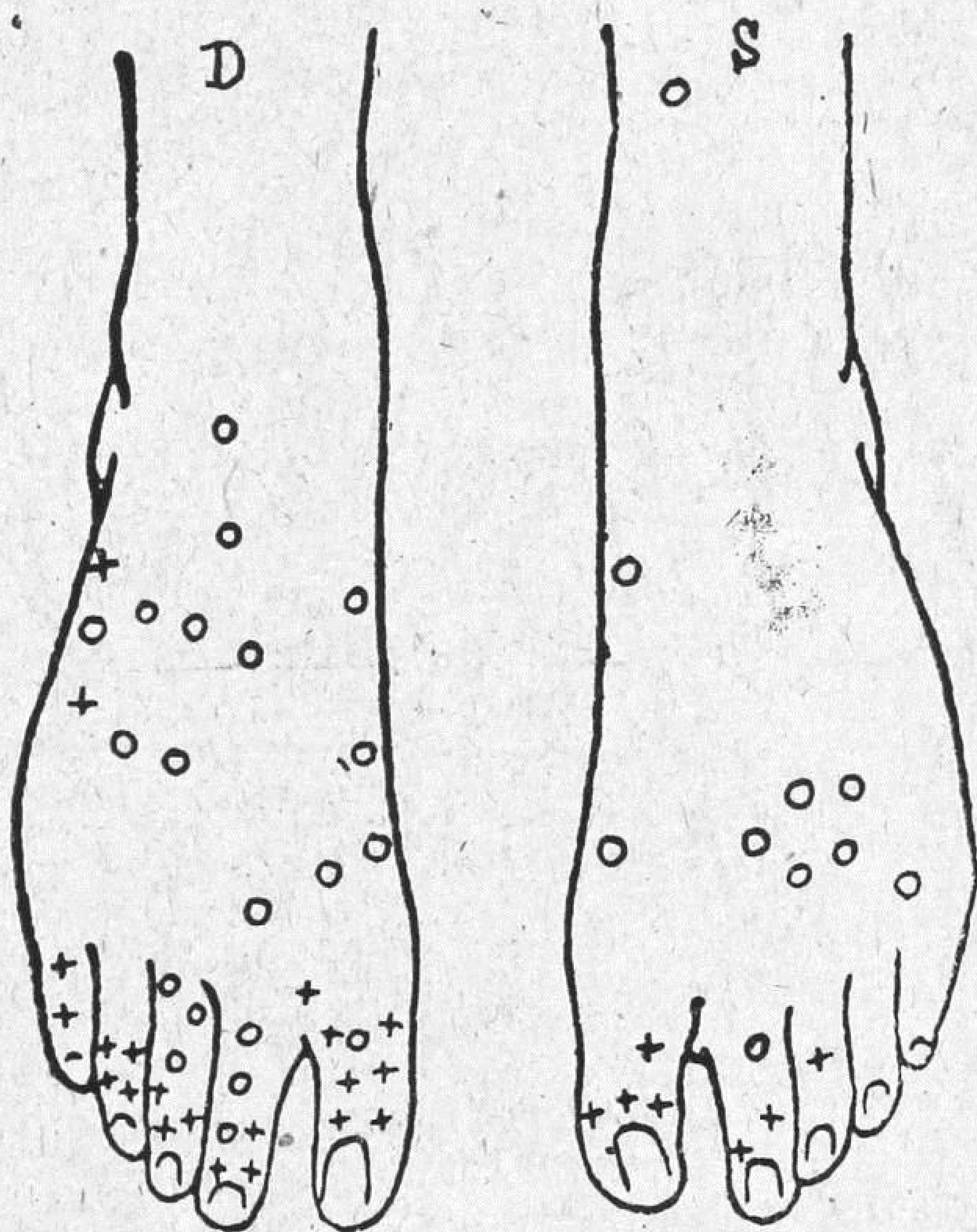


Fig. IV-*bis*. — A. F. Individuo *normale*. Punti per il *freddo* (+) e punti il *caldo* (o) nel dorso del piede.

Sclerodermia.

Riferisco brevemente la storia di un caso di *sclerodermia diffusa* con estrema sensibilità al freddo, in guisa che le dita delle mani per un lieve abbassamento di temperatura diventavano di un pallore cadaverico che spariva lentamente e si ripeteva ad accessi. In questa malata la sensibilità per il freddo era grandissima, ed io ho ammesso che il processo morboso si fosse organizzato in conseguenza dell' estrema eccitabilità dei nervi vasocostrittori, avendo l'ammalata lavorato indefessamente da sarta, anche nelle ore notturne, in ambienti freddi ed umidi. I nervi vasocostrittori dovevano in simili condizioni esagerare la loro funzione a scopo protettivo. I nervi vasodilatatori non erano paralizzati perchè reagivano al nitrito d'amile, ma non potevano entrare in funzione date le persistenti condizioni di ambiente.

La storia che esponiamo non ammette dubbi sulla diagnosi.

F. B., d'anni 30, sarta, ha sempre lavorato anche di notte in luoghi freddi. Mestruazione a 18 anni. Nel dicembre 1918 mentre stava per discendere da pochi gradini di una scala, scivolò e cadde, avvertendo un dolore vivo alla schiena, si alzò da sola. Provava indolenzimento alla schiena e dopo circa una settimana senso di prostrazione generale che mise in rapporto col trauma.

Dopo due mesi aumentando il senso di prostrazione con cefalea e cardiopalmo ricorse al medico e venne curata per anemia senza risultato. Nel dicembre 1919 improvvisamente avvertì che l'indice della mano sinistra divenne pallido dolente; alcune settimane dopo lo stesso pallore si manifestava alle altre dita della mano sinistra, poi anche a quelle di destra con formicolio e pesantezza.

I fenomeni si ripetevano ad accessi, specialmente per esposizione al freddo; le dita divennero dure e nel febbraio dello stesso anno non poteva più cucire ed a nulla valsero i bagni caldi, le frizioni, i fanghi. La motilità delle braccia diventava quasi nulla e le articolazioni rigide. Nell'estate 1920 non poteva aprire bene la bocca e non poteva introdurre che difficilmnete il cibo, labbra sottili, torpide nei movimenti. Venne giudicata artrite e venne consigliata una cura di fanghi. I movimenti del capo divennero difficili, l'amma-

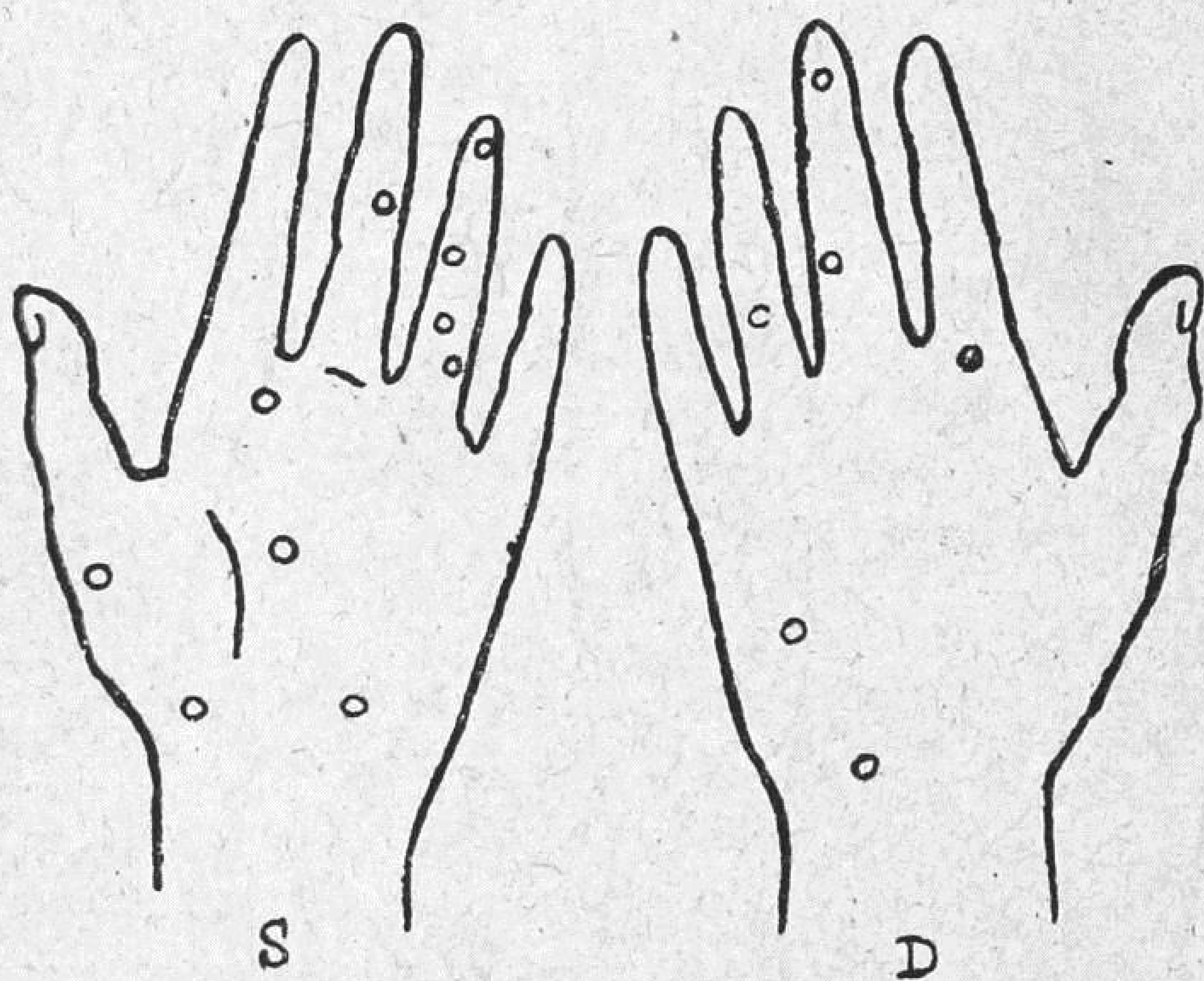


FIG. V. — *Benassi Francesca* (Sclerodermia). Punti per il *caldo* (o).

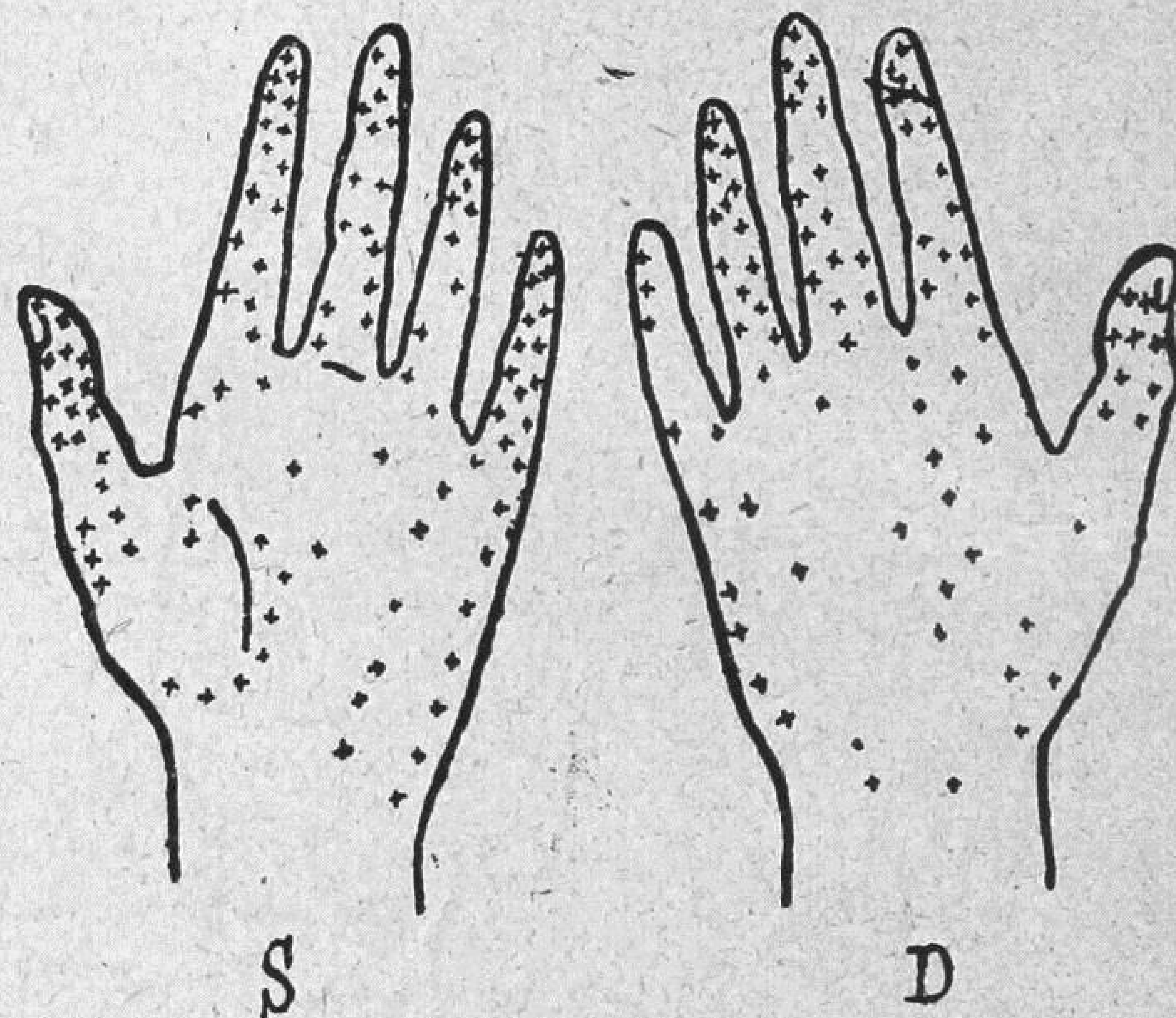


FIG. V-*bis*. — *Benassi Francesca* (Sclerodermia.) Punti per il *freddo* (+).

lata sembrava stecchita per fissazione della colonna cervicale ed accusava anche ai piedi freddo e formicolio.

Stato presente. — Piange facilmente, accusa cardiopalmo per i movimenti, alterata di umore. Pelle con discromie, pallida, marezzature bluastre dal terzo medio delle coscie e negli avambracci. Mani e dita cianotiche, e così pure i piedi, ma in grado minore. Faccia di color pallido alabastrino, con tratti depigmentati. Collo bruniccio con aree acromiche. Pelle lucente al viso, al dorso, tesa al viso e sulle dita delle mani dove non si può sollevare e sembra incollata ai tessuti sottostanti, di spessore aumentato, con irrorazione deficiente e stato di secchezza. Sensibilissima al freddo, che determina un pallore cadaverico delle dita delle mani. Non esistono edemi palesi. Unghie dure. Mucose pallide. Pannicolo adiposo sottocutaneo abbastanza sviluppato. Sviluppo muscolare normale, ma consistenza dei muscoli aumentata e articolazioni rigidissime. Faccia senza pieghe e amimica. Tiroide piccola. Polso 100, pressione 125. Lingua secca, sclerodermia del frenulo della lingua. Tutti i movimenti della faccia torpidi. Spiccata diminuzione di forza di tutti i muscoli. Pupille uguali. I riflessi vasomotori indagati con stimolazione meccanica risultano torpidi, ad eccezione dell'addome, dove si ottiene dermografismo bianco. Sensibilità tattile normale, circoli tattili un po' più ampi del normale. La sensibilità termica esplorata cogli ordinari metodi sembra normale, ma se si immergono le mani risulta una grande sensibilità per il freddo; maggiore resistenza per il caldo.

Ipotrofia dei muscoli della mano.

Abbiamo fatto varie esperienze per mettere in luce lo stato funzionale dei meccanismi vasomotori. L'*iniezione endovenosa* di 1/20 di cmc. della soluzione 1/1000 di *adrenalina* produce in 50″ un aumento di pressione da 135 a 187 mm. Hg., mentre il polso discende da 90 a 60. Nelle orine non comparve zucchero.

Per l'inalazione di *nitrito d'amile* (10 gocie) compare un colorito roseo ai pomelli, abitualmente pallidi, naso caldo: nessuna modificazione nelle altre parti del corpo. Nel periodo di iperemia del viso l'inferma provò sensazione di benessere. Per l'iniezione di 1 centigr. di nitrato di *pilocarpina* i pomelli si sono tinti di un leggiero roseo, contemporaneamente è comparsa una sudorazione diffusa, ma più sensibile al viso e alle mani, pur essendosi queste ultime mantenute fredde al dermotatto.

L'iniezione di 1 milligr. di solfato d'atropina ha portato la pressione da 125 a 110 e la frequenza del polso da 90 a 120.

In un caso di sclerosi laterale amiotrofia in via di sviluppo, ma abbastanza progredita con atrofia di alcuni muscoli delle mani i punti per il freddo erano abbastanza numerosi, ma rari quelli per il caldo.

Ho cercato una conferma della mia ipotesi esaminando le reazioni termiche e vasomotorie in questi malati, e precisamente nelle parti lese, cioè nelle mani.

A tale scopo mi sono valso della vecchia esperienza di Brown-Séquard e Tholozan (1) opportunamente modificata. Quest' esperienza consiste nell' esaminare gli effetti del raffreddamento di una mano sulla temperatura dell'altra mano, e venne immaginata dai detti autori per lo studio delle azioni vasomotrici reflesse. A tale scopo Brown-Séquard faceva stringere un termometro con una mano, mentre faceva immergere l'altra mano in acqua molto fredda, tenendola immersa alcuni minuti. La temperatura della mano non immersa si abbassava progressivamente. Gli autori escludevano che questa diminuzione di temperatura potesse essere dovuta a raffreddamento del sangue di tutto il corpo, perchè il termometro applicato in altre parti del corpo all'infuori della mano non subiva variazioni e concludevano per un'azione vasomotrice reflessa vasocostrittiva. Vulpian (2) ha osservato che questo risultato non è costante, ma in varie esperienze egli ha veduto tenendo qualche minuto una mano nel ghiaccio fondente innalzarsi la temperatura della mano opposta.

Ricordiamo, anche per i dati di confronto che possono offrirci, le esperienze di Neri (3) in soldati sani e congelati. Neri ha immerso per 5 minuti in una miscela di acqua e ghiaccio le mani di 100 soldati (50 meridionali e 50 settentrionali) di forte e sana costituzione, ai quali era stata preventivamente rilevata la temperatura cutanea a mezzo di termometro tenuto fra i polpastrelli delle prime dita congiunte. Dopo l'immersione, è stata presa la temperatura *ogni 5 minuti* per il periodo di un'ora e più.

Il 90 per cento dei soggetti sperimentati ha raggiunto e sorpassata la temperatura cutanea precedente l'immersione in un periodo di tempo oscil-

---

(1) THOLOZAN et BROWN-SÉQUARD. *Recherches expérimentales sur quelques-uns des effets du froid sur l'homme.* (Mémoire lue à la Société de Biologie en 1851). Journal de Brown-Séquard, t. I, 1858, p. 497 e p. 502 a 505.

(2) A. VULPIAN. *Leçons sur l'appareil vaso-moteur.* Paris, 1875, vol. I, pag. 232.

(3) V. NERI. *I reflessi vasomotori nei congelati.* Boll. delle Scienze Med., vol 87. Bologna, 1916, p. 239.

lante fra 15 e 25 o al massimo 30 minuti: il 10 % non ha raggiunto la temperatura iniziale ma, a rilento, una temperatura intermedia fra quella iniziale e la minima registrata.

Appena estratte dall'acqua ghiacciata, le mani di quelli a reazione vasomotoria normale apparivano di un colorito uniformemente rosso vivo, quelle dei soggetti a reazione vasomotoria debole avevano un colore ardesia, la punta delle dita appariva intensamente ischemica, come nella «sincope locale».

Ripetuto l'esperimento su 63 congelati, in massima parte di 1° e 2° grado, ormai guariti, 31 hanno dato reazione vasomotoria debole e 32 reazione vasomotoria normale.

Che in generale gli stimoli portati su una parte del corpo valgono a provocare un aumento locale della temperatura risulta da una esperienza fatta da Brown-Séquard. Il quale coll'aiuto delle pile termo-elettriche nell' uomo vide che pizzicando la pelle dell'avambraccio si causava ivi una elevazione della temperatura ed un abbassamento nell'arto opposto. e lo stesso succedeva per i piedi.

Le nostre esperienze vennero praticate nella stagione calda e nella fredda. variando colla stagione l'intensità dei fenomeni morbosi.

In tutte le esperienze fatte nel luglio 1918 nel soldato Punzo, affetto da malattia di Raynaud, come risulta dalla nostra prima comunicazione, con pelle delicata alle mani, ed immergendo ora la mano destra ed ora la sinistra per 5 minuti in acqua alla temperatura di 3-4° C., essendo 27 la temperatura ambiente, la temperatura nella mano destra scendeva da 35.2 a 16.2 e soltanto dopo 40' riacquistava la temperatura primitiva; la mano sinistra non immersa da 33.9 scendeva a 33.5 e dopo 20 minuti a 33.9. In un altro soldato di controllo, perfettamente sano, certo Guidi, essendo 29 la temperatura ambiente, la temperatura della mano sinistra immersa da 36.8 scendeva solo a 27.1 e per pochi minuti e dopo 20' era ancora a 36.8 mentre la mano destra non immersa conservava la temperatura primiera di 36.8 con oscillazioni di qualche decimo.

Più importanti ed istruttive sono le esperienze fatte durante l'inverno nella Mengoli Caterina (vedi per la storia la nostra prima comunicazione) ed in confronto con altra donna sana della stessa età e condizioni sociale.

Il 14 gennaio 1920 con temperatura ambiente di 17 centgr., ma temperatura esterna di poco superiore a 0° in certe ore del giorno, l'ammalata stringe nel palmo di ciascuna mano un termometro, ambedue i termometri salgono lentamente ed alle 16.50 quando s'inizia l'esperienza i termometri segnano le seguenti temperature: Mano destra 28.7; Mano sinistra 26.7; s'immerge allora la mano *sinistra* in una catinella d'acqua e ghiaccio a temperatura costante di 5° C. e si mantiene immersa per 5 m'.; estratta la mano e prosciugata leggermente e rapidamente riprende il termometro.

Ore	Mano destra	Mano sinistra	Ore	Mano destra	Mano sinistra
16.51	28.7	immersa	17.38	34.6	22.1
16.59	29.8	13.6	17.50	34.7	24.3
17.6	30.7	14.8	18.00	34.9	26.3
17.11	31.5	16.1	18.04	34.8	*26.7*
17.14	32.0	17.5	18.15	34.6	30.1
21.17	33.0	19.8	18.45	34.2	31.6

Il 16 gennaio 1920 i termometri sono messi nelle mani della Mengoli: alle ore 15,25 salgono lentamente e alle ore 16.45 quando si inizia l'esperienza segnano: Mano destra 31.4; Mano sinistra 28.4. Si immerge la mano destra a 5° per 5'.

Ore	Mano sinistra	Mano destra	Ore	Mano sinistra	Mano destra
16.46	28.5	immersa	17.33	31.8	19.8
16.53	28.8	9.8	17.43	32.1	22.0
16.58	29.5	11.8	17.53	32.8	24.5
17.03	30.0	13.2	18.03	33.3	26.5
17.08	30.2	14.4	18.13	33.5	*28.5*
17.13	30.6	15.4	18.20	33.6	30.0
17.18	31.2	16.4	18.22	33.6	30.6
17.23	31.6	17.6			

La mano immersa ha impiegato un'ora e mezza per raggiungere la temperatura primiera e la mano non immersa ha segnato un aumento graduale di temperatura abbastanza significante. In altre due esperienze sulla Mengoli si sono verificati gli stessi fatti anche più spiccati: sono occorse due ore perchè la mano immersa riacquistasse la temperatura precedente all'immersione. Invece in una donna sana della stessa età e condizione la mano immersa riacquistava la temperatura precedente in meno di mezz'ora, sebbene l'abbassamento iniziale fosse stato eguale, e l'aumento di temperatura della mano opposta era meno spiccato: come risulta dalle seguenti due esperienze.

21 gennaio 1920: temperatura ambiente 14 C.i; esterna circa 0°. Nobili Maria, d'anni 63, alle ore 15,15 stringe nelle mani i termometri che salgono rapidamente, alle ore 15,50 quando s'inizia l'esperienza, i termometri segnano: mano destra 32.3; mano sinistra 31.3; immerge e mantiene immersa, come nelle esperienze precedenti, la mano sinistra in un catino d'acqua e ghiaccio alla temperatura costante di 5° C. e la ritira dopo 5 m'.

Ore	Mano destra	Mano sinistra	Ore	Mano destra	Mano sinistra
15.51	32.5	immersa	16.13	34.0	27.2
15.58	31.9	11.5	16.18	33.7	29.9
16.00	32.3	12.4	16.22	33.4	31.0
16.03	32.8	14.2	16.23	33.5	31.5
16.06	33.1	19.0	16.24	33.5	32.0
16.10	33.5	24.0			

Il giorno seguente si ripete nella Nobili la stessa esperienza immergendo la mano destra invece della sinistra.

La destra segna 32.1, la sinistra 32.0.

Ore	Mano destra	Mano sinistra	Ore	Mano destra	Mano sinistra
17.31	immersa	31.9	17.45	20.9	33.2
17.36	il term. scende	31.7	17.49	27.1	33.5
17.37	12.9	31.9	17.52	29.9	33.8
17.39	14.0	32.2	17.55	31.2	33.9
17.42	16.4	32.8	17.57	32.2	33.9

Queste osservazioni confermano che il sistema nervoso va considerato come il regolatore dei processi che si svolgono negli altri tessuti, che esiste uno stretto legame fra centri e fibre per le sensazioni termiche e centri e fibre che governano le funzioni nutritive e vasomotorie, che è l'irritazione dei nervi e dei centri nervosi, più del *deficit*, che in determinate condizioni serve a provocare a distanza i disturbi trofici più svariati.

Crediamo anche che in seguito a contrazione spasmodica durevole dei vasi, come nella sclerodermia e nella malattia di Raynaud, si possono determinare alterazioni dei vasi stessi e dei tessuti, e ne abbiamo un esempio negli effetti dell'ergotossina, la quale provoca lo spasmo dei vasi e la gangrena della cresta del gallo, del muso del maiale, dovuta ad una caratteristica modificazione delle pareti vasali, a trombosi ialina dei rami arteriosi più sottili.

II.

Manicomio Provinciale di Roma
Direttore: Prof. A. Giannelli.

Sui tumori del lobo temporale.

Osservazioni cliniche ed anatomo-patologiche

Prof. Fausto Costantini.

Sebbene i tumori del lobo temporale siano stati sempre oggetto di studio diligente e particolare da parte di esperti neuropatologi, come Bruns, Oppenheim, Knapp, Mingazzini, Stern e numerosi altri, che hanno messo in rilievo una ricca e svariata sintomatologia, tuttavia non sono poche le difficoltà che di frequente si parano tuttora davanti al clinico e non rari gli errori di diagnosi. Ogni nuova osservazione quindi potrà contribuire a completare questo capitolo importante della patologia nervosa, e nella risoluzione dei molteplici problemi diagnostici riflettenti i tumori di detto lobo, avranno certamente maggior valore quei casi nei quali l'autopsia avrà dimostrato il neoplasma circoscritto alle sole zone temporali.

Mi pare perciò che valga la pena di aggiungere alle osservazioni note fin qui le seguenti due fatte da me sopra due donne nel Manicomio Provinciale di Roma, dove esse vennero ricoverate soltanto per i disturbi psichici che avevano presentato.

Caso I. — Felici in Bertudi Ester, di anni 53, da Montecompatri.

Storia clinica. — Non esiste ereditarietà neuro-psicopatica. Ha una figlia di 18 anni che gode buona salute. Non ha mai abortito, non ha mai abusato di bevande alcooliche. È stata bene fin sui primi del 1918. In quest'epoca cominciò a trascurare le faccende di casa; non si occupava più della famiglia nè della propria persona; appariva depressa, taciturna.

Fu visitata da un sanitario che le prescrisse il riposo ed una cura ricostituente, dalla quale ritrasse giovamento tanto che potè riprendere le sue abituali occupazioni. Andò così avanti fino all'aprile quando cominciò a non raccapezzarsi più nelle sue abituali faccende domestiche; appariva disorientata, non comprendeva ciò che le veniva detto. Spesso piangeva e rifiutava il cibo. Si lamentava di forte cefalea e di vertigini, e camminava barcollando cosicchè non era quasi più capace di reggersi in piedi.

Fu condotta per tali disturbi al Policlinico, dove rimase pochi giorni. Il Sanitario che l'ebbe ivi in cura scrive nel certificato medico che la paziente manifestava sintomi demenziali, era eccitata, aveva periodi di mutacismo e di sitofobia, domandava di essere uccisa.

Entra nel Manicomio il 26 maggio 1918.

Status 28 maggio 1918. — Condizioni generali di nutrizione abbastanza buone. Polso 68, regolare. Esame degli organi toracici e addominali negativo. Urine non contenenti albumina e zucchero.

Sistema nervoso. — Oculomozione normale. Integri i movimenti della faccia e della lingua. I movimenti passivi del collo, degli arti superiori e inferiori non oppongono resistenza abnorme: quelli attivi sono tutti possibili. Forza muscolare al dinamometro D = 23 S = 18.

La deambulazione è incerta, oscillante con tendenza a cadere verso destra.

Esistenti i riflessi periostei e tendinei degli arti superiori, i rotulei e gli achillei, senza differenze apprezzabili tra i due lati. Mantenuti anche gli epigastrici, gli addominali e i plantari (flessione di tutte le dita).

Pupille uguali, reagenti alla luce ed all'accomodazione. Non si rilevano disturbi a carico della sensibilità dolorifica in quanto che la paziente reagisce adeguatamente agli stimoli dolorifici meccanici dovunque essi vengono applicati.

Le condizioni mentali, e specialmente del linguaggio della ricoverata non permettono di saggiare le altre specie di sensibilità ed i sensi specifici; si può per altro affermare che la vista e l'udito non sono alterati, almeno in modo notevole.

Esame del linguaggio. — La paziente chiacchiera spontaneamente spesso e a lungo, ma i suoi discorsi risultano da un insieme di frasi e di parole senza nesso e talora senza senso, le quali ultime non è difficile riconoscere come parafasie.

Interrogata sa dare solo il suo nome « Esterina ». Alle successive domande riguardanti la sua età, il nome del suo paese, il luogo dove si trova, ecc., o risponde ripetendo ancora il suo nome (perseverazione) o non risponde affatto. I comandi anche molto elementari vengono da lei di rado eseguiti.

D.	R.
Apri la bocca	Esegue dopo qualche istante
Chiudi gli occhi	Apre di più la bocca
Tira fuori la lingua	Non esegue
Dammi la mano	Si guarda la mano.
Toccati il capo	Ripete il capo e non esegue
Alzati dalla sedia	Non esegue

Dal che si deduce l'esistenza nella paziente di una sordità verbale quasi completa.

Invitata a ripetere le parole che vengono pronunziate dinanzi a lei, rimane muta o ripete male (parafasie). Esempi:

D.	R.
Roma	Non ripete
Cappello	Faiello
Tavolino	Non ripete
Fazzoletto	Non ripete

Non si può saggiare la scrittura e la lettura essendo la paziente una analfabeta.

Contegno. — La paziente dacchè è entrata al Manicomio si è mantenuta in uno stato d'irrequietezza motaria quasi continua. Smania, mette in disordine le coperte, i lenzuoli, i cuscini; scende spesso dal letto in camicia e va correndo per la corsia col pericolo di cadere, dato il disturbo della sua andatura tanto che di tanto in tanto è costretta ad aggrapparsi ai ferri dei letti. Non obbedisce ai comandi delle infermiere, comunque questi vengano dati. È capace di mangiare da sè e di usare correttamente oggetti comuni (cucchiaio, bicchiere, ecc.). Dorme poco o punto.

È sudicia.

Status 8 giugno 1918. — Questa notte l'inferma ha vomitato più volte ed è caduta in uno stato soporoso che ancora persiste. Di tanto in tanto emette qualche lamento. Temperatura 37°7. Polso 96, ritmico, piccolo. La percussione toracica non fa rilevare modificazioni apprezzabili del suono polmonale: alla ascoltazione murmure vescicolare affievolito su tutto l'ambito polmonale.

Toni del cuore netti e abbastanza validi.

La testa e gli occhi tendono a deviare verso destra. I bulbi oculari sono animati da movimenti orizzontali continui, lenti. Ogni tanto la paziente contrae la metà sinistra della faccia, mentre la destra rimane immobile. Esiste lieve contrattura ma non dolenzia della nuca. Nei movimenti passivi degli arti superiori si incontra una resistenza maggiore a destra: sollevati e lasciati il

destro ricade più pesantemente. Di tanto in tanto la paziente muove l'arto superiore sinistro mentrechè il destro rimane immobile. Nei movimenti passivi degli arti inferiori non si incontra resistenza abnorme nè a sinistra nè a destra; ambedue gli arti sollevati e lasciati ricadono subito ugualmente sul letto. I riflessi periostei e tendinei degli arti superiori, i rotulei e gli achillei sono conservati ed uguali ad ambedue i lati. Non clono del piede nè della rotula. Babinski bilaterale. Aboliti gli epigastrici e gli addominali. Conservato il corneo-congiuntivale sia a sinistra che a destra. Pupille reagenti alla luce. Le punture di spillo provocano qualche reazione solo quando vengono applicate all'arto superiore sinistro. La craniopercussione non provoca alcuna reazione da parte della paziente.

Puntura lombare: fuoriesce liquido limpido a goccie molto ravvicinate, ma non a getto.

Prova di Nonne-Apelt per la globulina negativa. Pleocitosi assente.

Per speciali circostanze non si può fare l'esame del *fundus oculi*.

Status 10 giugno 1919. — Persiste sempre lo stato soporoso. I sintomi neurologici sono invariati.

Lievi elevazioni termiche.

Status 12 giugno 1919. — Sopore meno profondo; la paziente di tanto in tanto apre gli occhi e chiama « Annibale ». Interrogata non risponde; domandandole se si chiama Esterina fa cenno di sì col capo.

Temperatura normale da ieri. Polso 72. La testa è ruotata sempre verso destra. Non si nota ptosi nè si rilevano paresi o paralisi dei muscoli dei globi oculari. Esiste sempre contrattura della nuca, ma non dolenzia alla pressione. L'arto superiore sinistro non oppone resistenza abnorme ai movimenti passivi ed attivamente viene mosso bene in tutti i suoi segmenti. Il destro invece ha posizione stereotipata; braccio addotto, avambraccio semiflesso sul braccio; alquanto flessa pure la mano e le dita. I movimenti passivi dell'arto medesimo presentano aumento di resistenza; gli attivi sono tutti molto limitati. Nei mo-

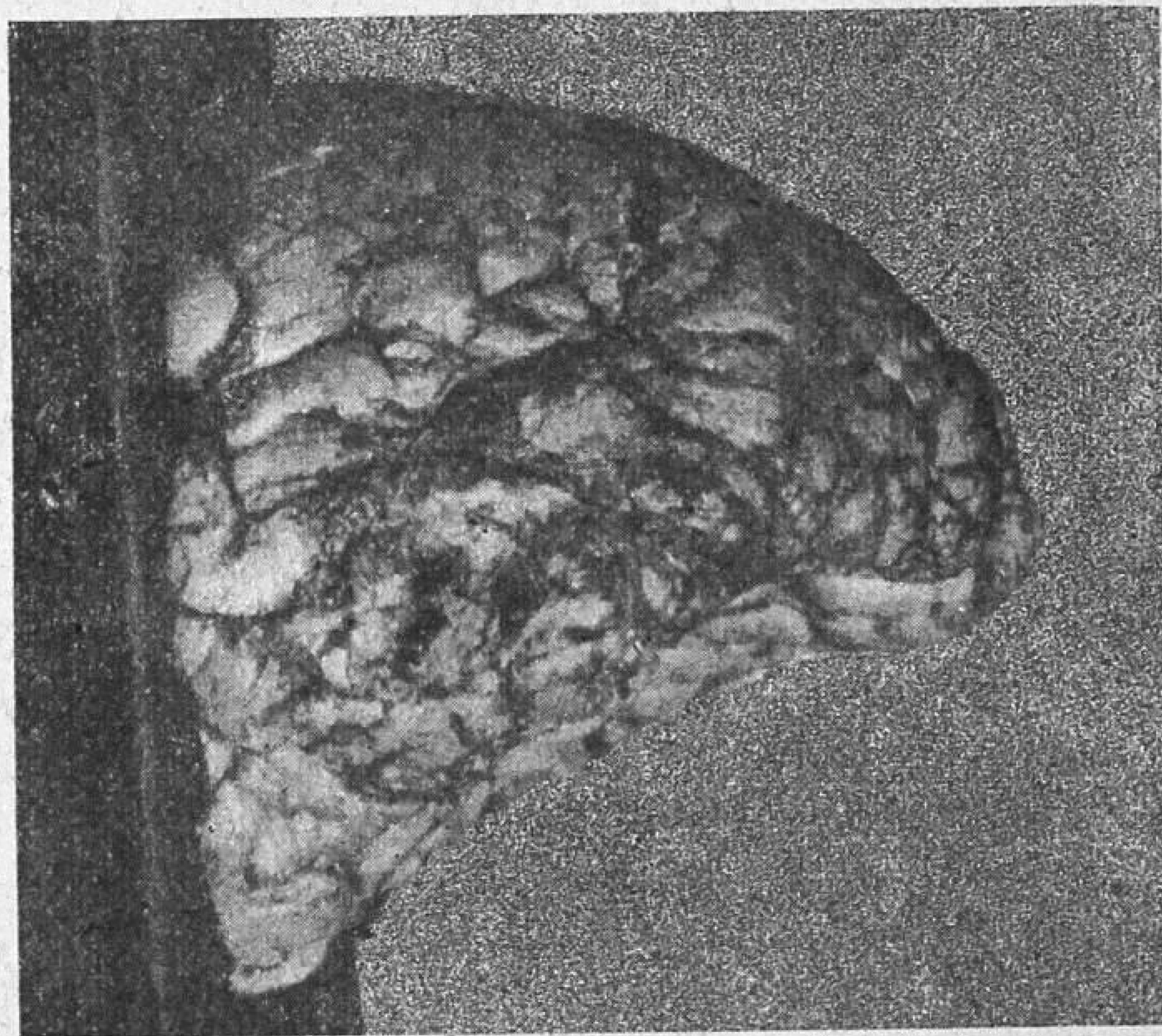


FIG. 1. — I Caso. - Il tumore si nota appena alla superficie convessa del lobo temporale sinistro.

vimenti passivi degli arti inferiori si incontra una resistenza variabile, ma a destra sempre maggiore che a sinistra; ambedue vengono mossi poco spontaneamente dalla paziente, ma il destro meno del sinistro. I riflessi tendinei degli arti superiori ed inferiori sono tutti vivaci, a destra più che a sinistra. Si riesce anche a provocare da ambedue i lati clono del piede di breve durata.

Plantari silenziosi. Aboliti gli epigastrici e gli addominali. Pupille reagenti alla luce. Ritardo ed ottusità nella percezione degli stimoli dolorifici; specie se applicati all'arto superiore destro.

Status 18 giugno 1919. — Lo stato di sopore è sempre persistito, da due giorni però si è reso più profondo. Temperatura 38°, polso frequente. Suono ridotto alla base del polmone destro; non è possibile praticare l'ascoltazione.

Capo ruotato verso destra; occhi chiusi; di tanto in tanto però la paziente li apre; non si nota strabismo. Nuca contratta. Rilasciamento muscolare degli arti completo, salvo all'arto superiore destro dove si incontra una lieve resistenza ai movimenti passivi; arto inferiore destro ruotato verso l'esterno. Riflessi profondi presenti. Plantari silenziosi. Pupilla destra alquanto più ampia della sinistra; reagenti ambedue alla luce.

19 giugno 1919. Morte.

Autopsia (24 ore *post-mortem*).

Dura madre normale. Meningi molli anche esse normali; si distaccano con facilità senza produrre decorticazioni; sono aderenti alla sostanza cerebrale solo in corrispondenza della metà posteriore delle prime tre circonvoluzioni temporali di sinistra, dove la consistenza dell'encefalo è aumentata. La configurazione esterna delle tre circonvoluzioni è per altro mantenuta come nel resto del cervello.

In un taglio frontale praticato fra la parte anteriore e la parte media delle circonvoluzioni temporali la superficie di sezione appare del tutto normale.

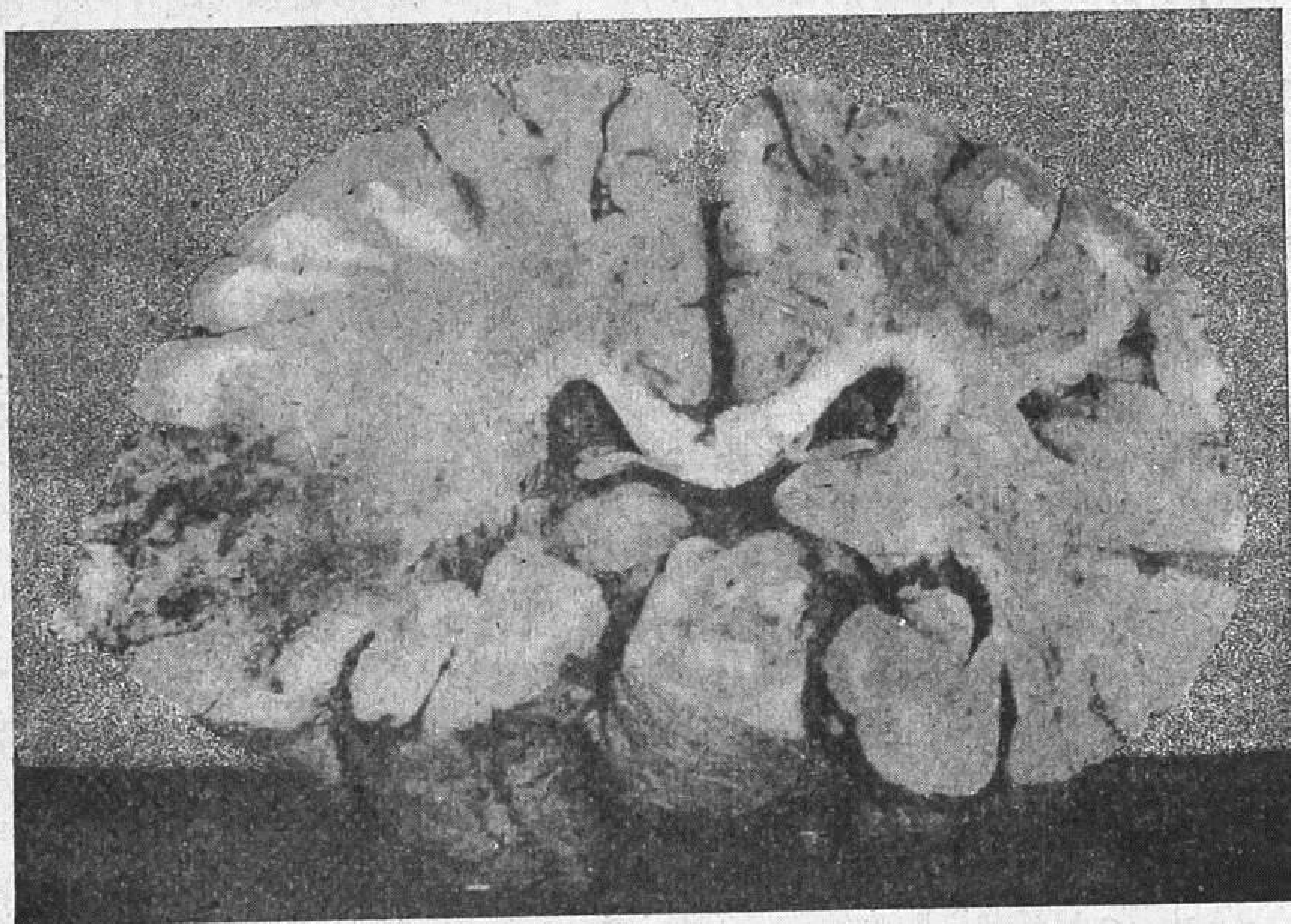


FIG. 2. — I Caso. - Tumore del lobo temporale sinistro visto in una sezione frontale praticata tra la parte media e posteriore delle prime tre circonvoluzioni temporali.

In un taglio frontale che passa nel punto di mezzo della parte media delle circonvoluzioni temporali, nell'emisfero sinistro si osserva che gli assi midollari della T_1 e T_2 sono invasi da un tessuto neoformato di colorito grigiastro che invia le sue propagini verso la corteccia della T_1.

In un taglio frontale praticato fra la parte media e la parte posteriore delle circonvoluzioni temporali si osserva sempre a sinistra che la sostanza cerebrale della T_1 T_2 e T_3 è sostituita completamente da un tessuto neoplastico di colorito grigiastro, di consistenza duro-elastica, che invade il centro ovale del lobo temporale e l'asse midollare del *lobulus fusiformis* e si estende fin presso la parte esterna del corno inferiore del ventricolo laterale.

In successivi tagli frontali praticati indietro del precedente si osserva la massa neoplastica occupare sempre le formazioni suddette, finchè essa scompare completamente in una sezione fatta subito indietro delle circonvoluzioni temporali.

Non ci è dato poter completare l'autopsia. L'esame microscopico del tessuto neoplastico fa rilevare la struttura di un sarcoma.

CASO II. — Mazza in Panfilo Angela, di anni 57, da Bisenti (Teramo), contadina, maritata senza prole.

STORIA CLINICA. — Proviene dall'Ospedale di Civitavecchia ed entra al Manicomio il 23 luglio 1919. Dal certificato medico si apprende quanto appresso:

La paziente ha il marito ricoverato da circa sei mesi al Manicomio di S. Maria della Pietà. Non si sa da quanto tempo si sia iniziata in lei la malattia attuale. Nelle poche settimane durante le quali è stata degente nell'Ospedale di Civitavecchia è stata sempre smaniosa; andava girando nuda per le corsie; diceva parole sconcie; bestemmiava; manifestava idee morbose di persecuzione; temeva di essere derubata; dimostrava tendenze suicide.

Non si è mai lamentata di disturbi di sorta.

Status 24 luglio 1919. — Costituzione scheletrica regolare. Condizioni generali di nutrizione scadenti. Cute e mucose visibili pallide. Pannicolo adiposo scarso. Masse muscolari assottigliate e flaccide.

Esame dei polmoni negativo.

Cuore nei limiti normali; toni netti; talvolta sdoppiati. Polso regolare con un numero di pulsazioni al minuto primo intorno a 75.

Nulla a carico degli organi addominali.

Urine non contenenti albumina e zucchero.

Peso del corpo Kg. 46,700. Statura m.1,57.

Sistema nervoso. — Nulla a carico dell'oculomozione. Abbastanza valida la costrizione delle rime palpebrali; così pure buono è il corrugamento della fronte. La plica naso-labiale destra è alquanto più spiccata della sinistra. Nell'atto di mostrare i denti la metà destra della faccia si muove meno della sinistra. La lingua viene bene protrusa, non appare deviata ed è mossa in tutti i sensi.

Arti superiori: Non si notano disturbi trofici nè atteggiamenti stereotipi. Nei movimenti passivi si incontra a destra una resistenza maggiore che a sinistra. Alcuni movimenti attivi appaiono a destra più limitati che a sinistra: per es. tutto l'arto a destra viene sollevato un po' meno che a sinistra. Parimente nell'atto di chi giura l'arto destra si stanca prima del sinistro e si abbassa prima.

Forza muscolare al dinamometro D=15 S=22.

Arti inferiori: Nei movimenti passivi si incontra a destra una resistenza un po' maggiore che a sinistra. L'arto inferiore destro esteso viene sollevato dal piano del letto ad un livello minore del sinistro e si abbassa anche prima. così anche l'abduzione della coscia è a destra alquanto più limitata che a sinistra.

La deambulazione è barcollante; la paziente tende a cadere ora da un lato ora dall'altro, ma più facilmente verso destra. Durante la medesima il piede a destra viene sollevato dal suolo e portato avanti meno bene che a sinistra.

Riflessi. I periostei e tendinei degli arti superiori sono più deboli a destra che a sinistra.

Deboli sono anche i rotulei senza differenza apprezzabile tra i due lati. L'achilieo invece è a destra un po' più vivace che a sinistra. Alluce plantare da ambedue i lati (Babinski negativo).

Non si provoca il fenomeno di Oppenheim. Non clono del piede nè della rotula. Pupille uguali, reagenti alla luce. Conservati i corneo-congiuntivali. Gli stimoli dolorifici meccanici provocano scarsa reazione tanto se applicati alla metà sinistra che alla metà destra del corpo. Le condizioni mentali e specialmente del linguaggio della ricoverata non permettono di saggiare altre specie di sensibilità ed i sensi specifici con gli usuali metodi semeiologici. Tuttavia da speciali prove fatte il *visus* non appare ridotto, almeno in modo notevole, così pure l'udito. Impossibile sperimentare il campo visivo. La cranio-percussione non dà risultati speciali.

La ricoverata non si lamenta di alcun disturbo subbiettivo.

Contegno. La paziente è in preda a continua irrequietezza motoria; smania, mette in disordine le coltri; si alza di letto e va in giro per la corsia senza scopo; la notte dorme poco. Si nutre anche scarsamente e spesso rifiuta il cibo. È pulita.

Parla poco o punto; solo qualche volta dice da sola qualche parola che non si riesce a comprendere.

La fisonomia è ottusa e depressa nello stesso tempo e la paziente appare disorientata.

Esame del linguaggio. — Linguaggio spontaneo. Invitata a raccontare che

cosa si sente e da quanto tempo sta male, la ricoverata non risponde: solo sospira ed emette qualche frase come: «Non se po, si può parlare! Oh Dio! Dio! Figlio mio! Figlio mio!».

Comprensione delle domande ed esecuzione di comandi:

D.	R.
Come ti chiami?	Angela
Quanti anni hai?	Non risponde
Dove sei nata?	Non risponde
Chiudi gli occhi.	Esegue
Tira fuori la lingua	Esegue
Alza un braccio	Non esegue
Alzati dalla sedia	Non esegue
Toccati il capo	Esegue
Prendi il calamaio dal tavolo	Non esegue
Va' verso la porta	Non esegue
Da' la mano all'infermiera	Mostra la mano
Prendi il fazzoletto dalla tasca della mia veste	Ripete il fazzoletto e non esegue

Ripetizione delle parole:

D.	R.
Fazzoletto	Fazzoletto
Roma	Roma
Cappello	Resta muta
Tavolo	Tavolo
Costantino	Cotatino
Martello	Martello
Penna	Resta muta
Calamaio	Resta muta
Matita	Resta muta
Campanello	Resta muta

La ricoverata è analfabeta; perciò l'esame della scrittura e della lettura non può essere fatto.

Dall'esame del linguaggio si deduce quindi: Riduzione del patrimonio spontaneo con qualche parafasia, sordità verbale parziale. Discreta la ripetizione delle parole.

Status 12 agosto 1919. — Da qualche giorno è cessata l'irrequietezza motoria; notasi anzi una tendenza alla sonnolenza.

Fenomeni nevrologici invariati.

Status 17 agosto 1919. — Questa notte è stata colpita da un *ictus* apoplettiforme. Stato comatoso.

Temperatura 39°8. Respiro frequente, superficiale. Polso frequente, ampio. Esame dei polmoni negativo.

A carico del sistema nervoso si nota: Plica naso-labiale destra più spianata della sinistra. Bocca aperta; rima orale stirata alquanto verso sinistra. Nei movimenti passivi degli arti superiori, la resistenza che s'incontra è minore a destra che a sinistra; sollevando gli arti medesimi e lasciandoli, il destro ricade più pesantemente del sinistro. Non si notano invece nelle stesse prove differenze tra gli arti inferiori.

Riflessi rotulei aboliti. Non Babinski.

Pupille reagenti torpidamente alla luce.

Ore 24 del 17 agosto 1919 *obitus*.

Autopsia (24 ore *post-mortem*).

Scatola cranica e dura madre normali.

Peso dell'encefalo gr. 1400. Le circonvoluzioni appaiono appiattite. Le meningi molli si distaccano con una certa difficoltà ma senza produrre decorticazioni. Arterie della base normali.

Nella base dell'encefalo in corrispondenza del lobo temporo-sfenoidale sinistro si nota una neoformazione della grandezza circa di una piccola mela, di colorito grigiastro, di consistenza molle-elastica, la quale occupa la parte media della T_3 e del *lobulus fusiformis* e si spinge in avanti invadendo per breve tratto anche la parte anteriore dei giri medesimi.

In un taglio frontale praticato attraverso il 3° medio delle prime circonvoluzioni temporali si nota che la massa neoplastica sostituisce nell'emisfero sinistro tutta la sostanza del *lobulus fusiformis,* della T_3, di buona parte della T_2, e solo di piccola parte della T_1. Rimane immune la sostanza nervosa corrispondente al g. Hyppocampi.

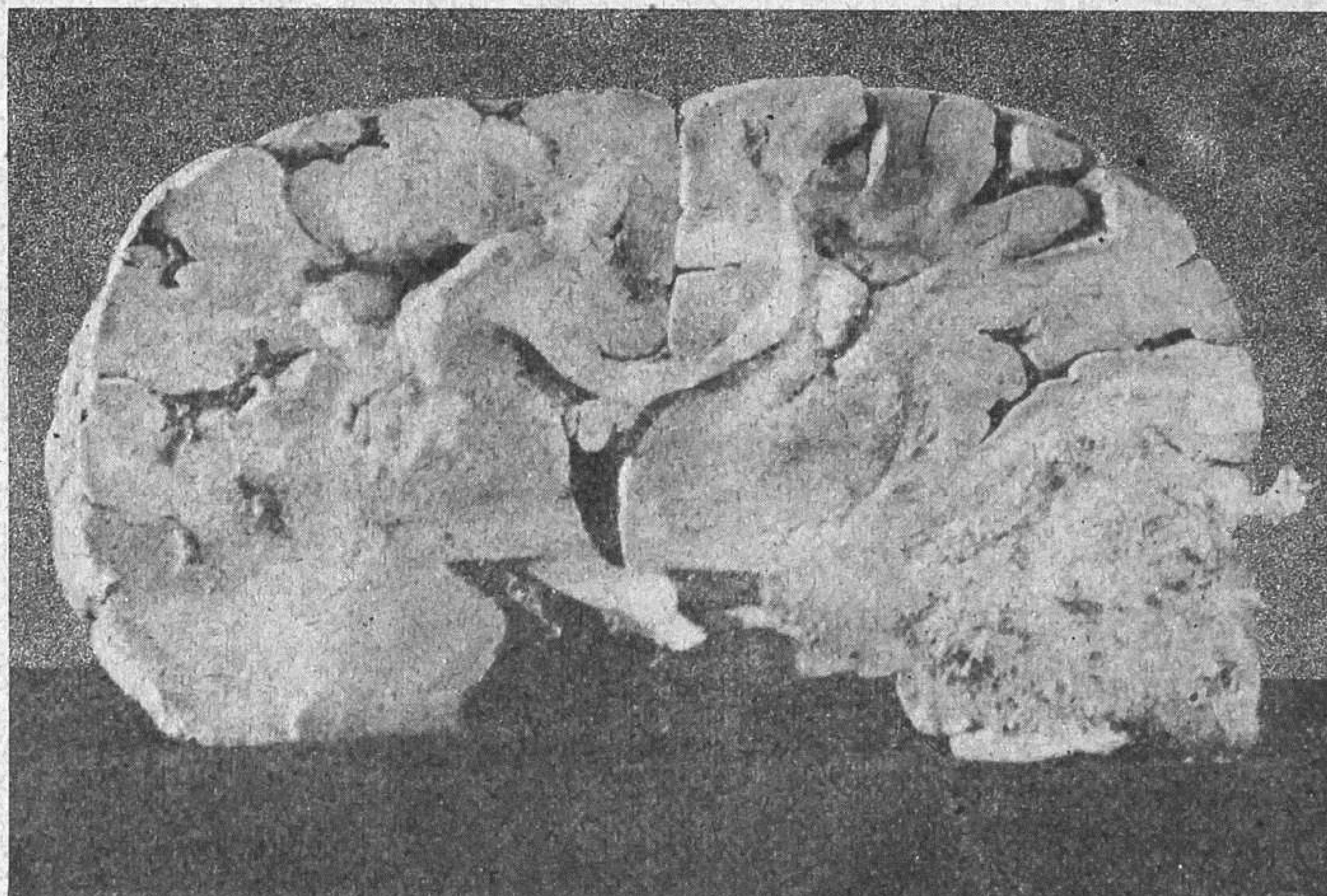


Fig. 3. — II Caso. - Tumore del lobo temporale sinistro visto in una sezione frontale praticata attraverso il 3° medio delle prime tre circonvoluzioni temporali. (Il tumore qui appare dal lato opposto a quello in cui appare nel I caso perchè in un caso è stata fotografata la superficie posteriore del taglio nell'altro la anteriore).

La massa neoplastica ha sempre l'aspetto grigiastro ed è cosparsa da numerose emorragie di grandezza variabile, massima di un pisello.

In un taglio frontale passante attraverso il punto di unione della parte media con la parte posteriore delle prime circonvoluzioni temporali si nota sempre a sinistra che tutta la sostanza nervosa del *lobulus fusiformis,* della T_3 ed in buona parte anche della T_2 è sostituita dalla massa neoplastica la quale si spinge alquanto verso l'interno invadendo per breve tratto il g. Hyppocampi ed ha l'aspetto identico del taglio precedente. Rimane invece completamente libera la T_1.

In un taglio frontale praticato attraverso il *g. supramarginalis* la superficie di sezione appare completamente normale.

In un taglio frontale praticato circa due cm. dietro la punta del lobo temporale si nota che la massa neoplastica si restringe alla porzione di mezzo del centro ovale corrispondente al *lobulus fusiformis* e alla T_3.

Il resto dell'autopsia fa rilevare:

Relitti di pleurite sinistra di antica data. Fenomeni polmonari ipostatici. Placche ateromasiche a carico dell'aorta toracica.

All'esame microscopico il neoplasma dimostra la struttura di un sarcoma.

EPICRISI.

Trattasi dunque nel primo caso di un tumore della parte posteriore del lobo temporale sinistro, interessante tutte e tre le prime circonvoluzioni, il

centro ovale corrispondente all'asse midollare del *lobulus fusiformis,* il quale clinicamente si era iniziato con disturbi psichici consistenti più che altro in uno stato depressivo, al quale dopo un periodo di remissione durato circa 3 mesi, seguirono disorientamento, pianto, sitofobia, mutacismo, irrequietezza motoria, incapacità a comprendere le domande e i comandi; e nello stesso tempo cefalea e vertigini intense.

Duravano i sintomi di questo secondo periodo morboso da circa due mesi quando la paziente fu ricoverata al Manicomio. L'esame del sistema nervoso quivi praticato fece rilevare: andatura incerta, oscillante, con tendenza a cadere verso destra; sintomi di afasia sensoriale; oltre a grave irrequietezza motoria, disorientamento ed improprietà. 11 giorni dopo l'ammissione al detto istituto la paziente venne incolta da un ictus con vomito ripetuto al quale fece seguito uno stato di sopore durato con intensità variabile 12 giorni fino cioè *all'obitus.* In questo ultimo stato si notarono: deviazione del capo e degli occhi verso destra, nistagmo orizzontale, contrattura della nuca, emiplegia destra, fenomeno di Babinski e clono del piede di breve durata bilaterali, ottusità e ritardo negli stimoli dolorifici più spiccati a destra. Non aumento di pressione del liquido cefalo-rachidiano; prova di Nonne-Apelt e pleocitosi negativi per il medesimo.

Nel secondo caso il tumore occupava la parte media e posteriore del *lobulus fusiformis* e della 3ª circonvoluzione temporale, di buona parte della seconda e in piccola parte della prima; e interessava appena il g. Hyppocampi.

Sebbene le notizie anamnestiche non siano complete, sembra tuttavia che anche questo si manifestasse *intra vitam* con disturbi psichici iniziali. Certo i medesimi dominavano nel quadro clinico tanto che i sanitari dell'ospedale di Civitavecchia in cui la paziente fu ricoverata, nella modula informativa in uso per i malati che vengono inviati al manicomio di Roma, parlano solo di disturbi mentali e tacciono di ogni fenomeno nevrologico sia obbiettivo che subbiettivo.

I medesimi consistevano in grave irrequietezza motoria, coprolalia, idee morbose di persecuzione e di veneficio, disorientamento, tendenze suicide, rifiuto di cibo. I sintomi nevrologici erano rappresentati da deambulazione barcollante con tendenza a cadere verso destra; emiparesi spastica destra; ottusità diffusa agli stimoli dolorifici meccanici; disordini fasici con i caratteri della afasia sensoriale transcorticale. Come nel primo anche in questo caso la paziente venne un giorno colpita da un *ictus* a cui seguì stato comatoso con elevazione notevole della temperatura, ma senza modificazioni essenziali dei sintomi nervosi, al quale dopo 24 ore seguì l'*obitus.* È degno di rilievo il fatto che all'autopsia furono riscontrate numerose emorragie intraneoplastiche della grandezza massima di un pisello.

Seguendo l'ordine usuale nella trattazione dei tumori dell'encefalo, noi prenderemo in esame dapprima i sintomi generali, poi quelli locali o di sede.

Tra i primi, in ambedue i casi, i primi a comparire furono i sintomi psichici i quali dominarono il quadro per tutta la durata della malattia, ed ebbero un colorito essenzialmente identico: irrequietezza motoria fino all'agitazione, depressione dell'umore, di tanto in tanto mutismo e rifiuto di cibo; insonnia; disturbi dell'orientamento, tendenze suicide. Nel 2° caso si aggiungono

anche coprolalia, idee deliranti di persecuzione e di veneficio. Questo fatto non solo conferma pienamente le osservazioni di Mingazzini, secondo il quale nei tumori del lobo temporale i disturbi psichici (insieme con la cefalea) sono i più frequenti dei sintomi generali, ma dimostra anche come i disordini mentali possono in taluni casi rappresentare l'inizio clinico della malattia e acquistare il valore di un sintoma di localizzazione. E la nostra opinione è confortata dall'autorevole affermazione di Bruns secondo il quale i disturbi mentali nei tumori cerebrali hanno un valore specifico di sede solo quando sono iniziali; vale a dire allorchè si manifestano quando la pressione endocranica non sia ancora così forte da determinare sintomi a distanza. Il che si è verificato principalmente e in modo indubbio nel nostro primo caso.

Le manifestazioni psichiche occorrenti nei tumori del lobo temporale non sono sempre le stesse. Mingazzini nei suoi casi ha osservato ora ottundimento intellettuale, ora apatia, ora disorientamento, ora irritabilità con appercezione illusoria del mondo esterno fino a stati di collera. Knapp ha dimostrato che nei neoplasmi di detto lobo compare a preferenza una sindrome psichica avente i caratteri di quella di Korsakow e consistente in diminuzione dell'attenzione, amnesia retroattiva, confabulazione, disorientamento di luogo e di tempo, euforia. Stern ha constatato irrequietezza motoria, irritabilità, delirio, disturbi dell'orientamento, egocentricità, ottundimento intellettuale fino alla sonnolenza profonda. Egli per altro non dà alle manifestazioni psichiche osservate nei suoi casi alcun significato specifico di localizzazione, vuoi perchè il tumore non era limitato al solo lobo temporale, ma invadeva anche regioni limitrofe, vuoi perchè esisteva talora contemporaneamente arteriosclerosi cerebrale, vuoi perchè i sintomi mentali erano comparsi solo tardivamente o l'anamnesi taceva in rapporto all'epoca del loro inizio.

In quei casi che decorrono con attacchi epilettiformi sono stati osservati stati confusionali post-convulsivi con allucinazioni a colorito religioso (Goldberger), stati sognanti (Kennedy, Stern), allucinazioni visive sotto forma di aura (Jackson e Stewart) pre- o post-epilettica (Siebert).

Molto più frequenti ed importanti per il loro significato diagnostico sono le allucinazioni e le illusioni dell'udito, dell'odorato e del gusto. Le medesime possono comparire isolatamente o anche insieme in uno stesso caso sia in rapporto con l'insorgenza di attacchi epilettiformi, vertiginosi o di semplice perdita di coscienza, sia indipendentemente da tali crisi: così in un caso di Kennedy (primo) gli attacchi epilettiformi erano preceduti da senso di suono di campana, da visione di una brutta donna e da cattivo odore. In un altro caso (quarto) pure di Kennedy si avevano accessi vertiginosi senza perdita di coscienza e ad ogni accesso il paziente avvertiva un orrido odore ed un cattivo sapore come d'inchiostro. Kutzinski nel suo caso riferisce che il malato udiva chiamare i suoi figliuoli ed i fenomeni erano accompagnati da angoscia. Schuster su 44 casi di neoplasmi del lobo temporale ha dimostrato allucinazioni dell'udito sei volte. Knapp parimente nei suoi casi ha riscontrato frequenti i disturbi psicosensoriali dell'udito. Egli dice per altro che i malati criticano sempre i loro disturbi e non si arriva mai ad una sistematizzazione e una psicosi allucinatoria.

Fra i disturbi psichici dei tumori del lobo temporale sono da ricordare ancora la euforia che può accompagnarsi anche alla «Witzelsucht», come nei tumori frontali (Stern, Knapp, ecc.), speciali alterazioni degli istinti, come la bulimia (Ciuffini), alterazioni del carattere, per le quali i pazienti divengono maleducati, irritabili, intrattabili, violenti (Knapp).

Quanto al significato patogenetico dei disturbi psichici che si producono nei tumori del lobo temporale vi è discordanza fra gli autori. Alcuni partendo dal presupposto che il lobo temporale è sede non solo di speciali funzioni fasiche e sensoriali ma anche di particolari funzioni psichiche, hanno messo in diretto rapporto patogenetico i disturbi mentali osservati nei tumori del lobo temporale con la lesione del lobo medesimo. Così l'avere Flechsig incluso gran parte del lobo temporale nel suo grande centro associativo posteriore fece pensare ad alcuni che le lesioni di detto lobo potessero compromettere direttamente le più elevate funzioni psichiche. E Knapp, fondandosi appunto sui fenomeni psicopatici insorti precocemente nei suoi pazienti affetti da neoplasma del lobo temporale, assegna a detto lobo una grande influenza come centro psichico associativo.

Un significato affatto speciale assegna poi Hollander al lobo temporale in rapporto alle funzioni psichiche. Egli, indipendentemente da quanto può clinicamente osservarsi nei tumori cerebrali, crede che nel lobo temporale risiedano centri per alcuni principali istinti di conservazione e che le lesioni quindi di detto lobo, oltre a provocare sensazioni di fame e di sete, possano condurre anche ad esplosioni di ira fino agl'impulsi omicidi, alle idee persecutorie, alla cleptomania, alle tendenze collezionistiche e determinare degenerazioni del carattere quali sono state osservate per le lesioni del lobo frontale.

Astwazaturow ha richiamato l'attenzione sulla frequenza con la quale si svolge l'epilessia nei tumori del lobo temporale non solo sotto forma di attacchi, ma anche di speciali stati simili agli stati sognanti o di veri equivalenti psichici. Fra le due possibilità, o che l'epilessia non sia in alcun rapporto col tumore o che invece sia la conseguenza diretta di una localizzazione specifica del medesimo nel lobo temporale, Astwazaturow è disposto ad ammettere la seconda ipotesi avendo trovato manifestazioni convulsive epilettiche nella notevole proporzione del 50 % nei malati affetti da neoplasmi di detto lobo.

Egli, rievocando anche gli ipotetici rapporti che sono stati discussi fra epilessia e corno d'Ammone, opina che questo possa rappresentare l'agente intermedio tra l'epilessia e i tumori temporali, ma lascia impregiudicata la questione (come vorrebbero alcuni, tra i quali lo Steiner) ovvero se, data l'epilessia, la zona del corno d'Ammone divenga un *locus minoris resistentiae* e quindi rappresenti una condizione favorevole allo sviluppo dei tumori. Si affretta intanto a riconoscere che la distruzione del corno d'Ammone prodotta dai tumori non basta di per sè a produrre l'epilessia e cita a tal riguardo alcuni casi, come quello di Bartels. A questo proposito noi ricordiamo anche un'osservazione di Mingazzini, nella quale malgrado che un tumore della sostanza bianca del lobo temporale sinistro in parte comprimesse e in parte atrofizzasse il corno d'Ammone in vita era mancato qualsiasi accenno ad epilessia e sotto qualsiasi forma.

Astwazaturow, quindi, pur lasciando insoluta la questione dei rapporti causali fra epilessia e corno di Ammone, basandosi su quattro suoi casi personali di tumori temporali nei quali, pur essendo mancati fenomeni generali di pressione endocranica, l'epilessia si manifestò precocemente, e su quelli numerosi esistenti nella letteratura, crede di poter affermare come l'epilessia possa costituire un sintoma importante di localizzazione per lesioni del lobo temporale.

Niessl v. Mayendorf ammette che nel lobo temporale decorrono fasci proiettivi sensori e perciò opina che la lesione di questi possa, alterando il sistema di relazione percettivo sottocorticale, provocare stati deliranti ed in tal modo cerca di spiegare i fenomeni psicopatici che derivano dai tumori di questo lobo. Con ciò egli dà ai fenomeni medesimi una plausibile spiegazione, ma si guarda bene dal localizzare questa o quella forma di psicopatia o di nevrosi così come si intravede nelle teorie enunciate su questo argomento da Hollander e da Astwazaturow.

Giannuli afferma che i sintomi psichici che si producono nei tumori del lobo temporale sono quelli che volgarmente si associano alle varie forme di afasie sensoriali o quelli che si alimentano da allucinosi o possono derivare dall'associazione di disturbi fasici e percettivi come avvenne in una sua paziente affetta da gomma del lobo temporale sinistro, nella quale idee paranoidi e querulomania si associarono ad uno stato permanente di irritabilità dovuto in parte alle allucinazioni, in parte all'impotenza espressiva che aveva colpito la funzione del linguaggio e dovuto ad amnesia globale della parola.

Essendo il lobo temporale sede dei centri sensoriali dell'udito, dell'odorato e del gusto, si arguisce facilmente come nelle lesioni del medesimo per irritazione o distruzione dei centri stessi o delle vie di conduzione relative possono comparire corrispondenti disturbi senso-percettivi sotto forma di allucinazioni o di allusioni, alle quali possono poi annettersi interpretazioni deliranti di colorito diverso con modificazioni consecutive nella sfera emotiva e nel contegno; se si riflette poi che nel lobo temporale sinistro oltre ai centri sensoriali sopra ricordati si trovano anche le aree acustiche verbali simboliche sensoriali la cui lesione si rivela con disturbi fasico-sensoriali capaci di costituire sindromi fasiche differenti, si comprende faclmente come ai fenomeni psicopatici innanzi ricordati possano andare congiunte anche l'una o l'altra di dette sindromi sì da risultarne quadri psichici complicati e diversi.

Ai disturbi psichici nei tumori cerebrali si riconnette anche un altro fenomeno morboso non molto raro ad osservarsi ed è il sonno patologico sotto forma di sonnolenza o di vero sopore. Secondo le ricerche di Soca e di Righetti il sonno patologico si riscontra con la maggiore frequenza nei tumori dell'ipofisi e del terzo ventricolo e viene spiegato dal primo con la lesione diretta o indiretta di un ipotetico centro del sonno situato nella sostanza grigia dell'acquedotto di Silvio, dal secondo viene invece considerato come effetto di un perturbamento circolatorio cerebrale dovuto alla compressione del neoplasma sull'esagono di Willis, e nei tumori primitivi dell'ipofisi anche come effetto di un disturbo della funzione regolatrice nella circolazione cerebrale esercitata dall'ipofisi quale glandola endocrina. Riferendoci ai casi attuali è da ricordare come nel primo caso si ebbe uno stato di sopore continuo protrattosi 12 giorni

e seguìto ad un attacco apoplettiforme, nel secondo invece la sonnolenza, durata vari giorni, precedette l'attacco apoplettiforme con il quale si chiuse la scena. Nell'uno e nell'altro il sonno patologico comparve solo a stato inoltrato della malattia e dopo un periodo protratto di irrequietezza motoria. Di stati intercorrenti di sopore ha riferito anche Giannuli in un caso di gomma sifilitica del lobo temporale sinistro ed egli lo pone in rapporto più con la natura tossica ed infettiva della affezione che con l'azione compressiva della medesima. Egli assegna anzi a tale manifestazione clinica un valore non trascurabile nella diagnosi di gomme sifilitiche cerebrali. Di forte sonnolenza nei tumori del lobo temporale parlano anche Stern ed altri.

Il sonno patologico quindi sotto forma di sonnolenza o di sopore non è un sintoma raro nei tumori del lobo temporale. Quando per altro si rifletta che il medesimo può comparire, sia pure con frequenza diversa, nelle neoformazioni cerebrali di qualsivoglia specie e regione, noi non sapremmo attribuire a tal sintoma alcun valore sia di sede che di natura. Un altro disturbo manifestatosi in ambedue i casi nostri è l'insorgenza di un *ictus* apoplettiforme al quale seguì l'esito nel primo caso dopo un periodo di sopore durato 12 giorni, nel secondo dopo 24 ore.

Sulla frequenza con la quale nei tumori del lobo temporale compaiono oltre ad attacchi epilettiformi, sincopali e pseudoanginosi, anche attacchi apoplettiformi hanno già richiamato l'attenzione vari osservatori, tra i quali principalmente Knapp e Mingazzini. È da ricordare anzi che talvolta la scena si apre con tali disturbi.

La genesi degli attacchi apoplettiformi è certo molto oscura e forse diversa nei vari casi; nel secondo caso nostro la spiegazione può essere trovata nelle molteplici emorragie intraneoplastiche che si rinvennero all'autopsia; tale causa non può essere invocata nel primo caso dove simile reperto mancò.

Tra i sintomi generali più frequenti e precoci dei tumori temporali va ricordata anche la cefalea la quale è comparsa precocemente e in modo violento nel primo dei casi nostri insieme con la vertigine. Nel medesimo parimente si è avuto vomito che è mancato nel secondo caso.

Dai sintomi generali veniamo ora a quelli particolari dei tumori del lobo temporale. Tra i medesimi senza dubbio i più importanti sono i disturbi fasici, allorchè il neoplasma risiede nel lobo temporale sinistro. Essi per altro sono di grado diverso e vanno dalla semplice parafasia alle sindromi fasiche più complicate, quali l'afasia di Wernicke, l'afasia sensoriale transcorticale, l'afasia amnestica. Tra i sintomi fasici Knapp assegna il massimo valore alla parafasia che ritiene il più fine reagente di una lesione della zona di Wernicke. Oppenheim segnalò l'afasia amnestica quale sintoma specifico delle lesioni del lobo temporale sinistro e preferibilmente degli ascessi del medesimo consecutivi ad otiti purulente, ed a lui si associarono successivamente Mingazzini Pfeiffer, Kennedy e Monakow, il quale mise più precisamente tale disturbo in relazione con lesioni dell'area temporo-parietale. Giannuli ha osservato in lesioni del lobo temporale sinistro, *amnesia globale delle parole* che si differenzia dalla ordinaria afasia amnestica per ciò che nella prima l'impotenza rievocativa si estende a tutti i simboli verbali, nell'altra si limita a determinate forme

grammaticali dei vocaboli. Anche noi in un caso di duplice tumore dell'encefalo, invadente la zona temporo-parietale sinistra osservammo afasia acustica parziale ed *amnesia verborum*. Nei casi attuali invece si notarono: nel primo la volgare afasia sensoriale di Wernicke; nel secondo il quadro dell'afasia sensoriale transcorticale.

Ma i disturbi fasici anche nei tumori del lobo temporale sinistro non sono costanti, così mancarono totalmente in un caso di Mingazzini e in un altro di Sterling. In armonia con tali reperti clinici sta quanto il Bruns aveva già fatto notare, che, dato lo speciale e vario meccanismo di infiltrazione e di pressione esercitato dai tumori cerebrali sulle aree corticali fasiche, possano perfino mancare i sintomi fasici di localizzazione.

Tra i segni di sede dei neoplasmi del lobo temporale, sia di sinistra che di destra, vanno ricordate le paresi del facciale e degli arti dal lato opposto del tumore, sia isolate che associate sotto forma di emiparesi; la paresi unilaterale e talvolta bilaterale dell'abducente nonchè, dal lato del tumore, la paresi dell'oculomotorio che si rivela specialmente con ptosi; di modo che se esiste contemporaneamente l'emiparesi del lato opposto si viene a costituire una sindrome alterna superiore. Può in qualche caso ancora la paresi dell'oculomotore non rimanere limitata ad un lato, ma estendersi anche all'altro lato. Oltre l'emiparesi sono stati osservati anche sintomi irritativi controlaterali sotto forma di attacchi jacksoniani (Giannuli, Ciuffini), emianestesia o emiipostesia che può colpire anche il senso stereognostico, paralisi mimiche, disartrie. Tra i sintomi di sede vanno segnalate anche le illusioni e le allucinazioni dell'odorato e del gusto, le paracusie e le ipoacusie.

A tutti questi disturbi possono aggiungersi atassia a tipo cerebellare, nistagmo, deviazione coniugata della testa e degli occhi, rigidità della nuca.

I tumori del lobo temporale, dunque, possono avere una sintomatologia molto svariata e complessa. Allo scopo di facilitare l'orientamento diagnostico, data la grande estensione del lobo temporale, Mingazzini, tenendo presente il problema chirurgico nella terapia dei tumori del lobo temporale, ha diviso il lobo stesso in quattro regioni; a ciascuno delle quali, allorchè è sede di neoplasma, ha assegnato una particolare sintomatologia in modo da stabilire quattro categorie di tumori.

La prima categoria abbraccia i casi nei quali il tumore colpisce la metà o tutt'al più i due terzi anteriori della faccia convessa del lobo temporale (dei tre giri temporali).

La seconda è costituita dai casi nei quali il neoplasma interessa approssimativamente il terzo posteriore della faccia convessa, cioè dei giri medesimi.

La terza comprende i casi nei quali il tumore si sviluppa nella faccia inferiore-posteriore del lobo temporale (lobulo linguale, metà posteriore del fusiforme).

La quarta è costituita dai tumori della regione del giro dell'ippocampo e dell'estremità anteriore del fusiforme, vale a dire della metà anteriore della faccia inferiore o inferiore-interna.

Nella prima categoria sono quasi sempre assai spiccati i sintomi generali, quantunque qualche rara volta possano mancare. Molto frequenti sono i sin-

tomi di deficienza motoria sotto forma di emiparesi più o meno spastica e di ptosi palpebrale dal lato opposto a quello dove ha sede il tumore; meno frequente è la paresi dell'abducente. Talora si osservano anche paralisi mimica della faccia e disturbi del senso stereognostico dal lato opposto al neoplasma. Quando il tumore risiede a sinistra, compaiono anche disturbi del linguaggio. raramente in forma di disartrie, più spesso con il quadro dell'afasia sensoriale transcorticale o amnestico-sensoriale; essi però non sono costanti.

Nei tumori compresi nella seconda categoria i sintomi generali e l'emiparesi del lato opposto al neoplasma sono quasi costanti. Un fatto frequente a verificarsi si è che la paralisi dei muscoli oculari non si limita all'elevatore della palpebra o all'abducente, ma colpisce tutti o quasi i rami dell'oculomotore, in modo da aversi una paralisi alterna superiore (od anche superiore e inferiore). Talvolta il terzo paio viene colpito anche dall'altro lato, di modo che si stabilisce una oftalmoplegia bilaterale.

Sono stati anche notati nistagmo bilaterale, tendenza alla deviazione coniugata del capo e degli occhi, atassia a tipo cerebellare e rigidità della nuca. Se il tumore risiede a sinistra esistono sempre disturbi fasico-sensoriali.

Quando adunque la sindrome locale è costituita da emiparesi totale associata a ptosi controlaterale e a paresi di uno o ambedue gli abducenti, è più verosimile che il tumore sia limitato ai due terzi anteriori della faccia convessa del lobo temporale. Se invece l'analisi semiografica rivela una partecipazione alla paresi di tutti o quasi i rami dell'oculomotore dal lato del tumore o da ambedue i lati e, sopratutto, se vi si aggiungono atassia a tipo cerebellare, nistagmo o deviazione coniugata del capo o degli occhi, si ha una relativa probabilità per ritenere che il tumore abbia invaso la metà posteriore di detta faccia. L'ipoalgia controlaterale, la rigidità pupillare e la presenza di disturbi fasico-sensoriali o disartrici (quando il tumore ha sede a sinistra) si trovano indifferentemente, sia limitato il tumore alla zona anteriore sia alla posteriore della faccia convessa del lobo temporale.

In breve, quanto più la emiplegia alterna superiore diventa completa (per quanto concerne i rami del terzo paio) e bilaterale, quanto più numerosi vi si aggiungono i sintomi bulbo-cerebellari, tanto più si deve presumere che il tumore della faccia convessa del lobo temporale tende a portarsi all'indietro, o che qui è a preferenza localizzato.

Nei tumori appartenenti alla terza categoria, cioè interessanti la zona posteriore della faccia inferiore (sfenoidale) del lobo temporale, i sintomi generali solo di rado possono mancare.

Fra i sintomi focali sono più sovente segnalati la paralisi unilaterale dell'abducente o anche la paralisi isolata del facciale, la ptosi palpebrale, l'emiparesi e l'emianestesia. I segni di localizzazione che sono propri della lesione del lobo temporale fanno raramente difetto. È certo che sovente i fenomeni afasici mancano anche nei casi di tumore a sinistra.

Nei tumori della quarta categoria, in quelli cioè che colpiscono la zona anteriore della faccia inferiore-interna (giro dell'ippocampo, estremità anteriore del lobulo fusiforme) sono state frequentemente segnalate allucinazioni e illusioni dell'odorato e del gusto, paracusie. Il valore diagnostico delle allu-

cinazioni olfattive è tuttavia molto dubbio, poichè più volte, malgrado la lesione della regione dell'ippocampo, non si è constatato alcun disturbo dell'odorato. La loro presenza invece indica quasi sempre che questa parte del lobo è invasa dal tumore.

I due casi nostri pur non infirmando le conclusioni alle quali Mingazzini è giunto tuttavia non le avvalorano poichè dimostrano che i complessi sintomatici da lui assegnati alle quattro categorie di tumori del lobo temporale difettano frequentemente. Il primo caso infatti, avendo il tumore colpito principalmente la parte posteriore delle prime tre circovoluzioni temporali, rientra nella seconda categoria di Mingazzini. In esso non sono invero mancati sintomi generali, disturbi psichici e vomito, e sintomi focali come emiparesi ed ipoalgia dal lato opposto al tumore e fenomeni afasico-sensoriali; facevano parte del quadro anche sintomi bulbo-cerebellari come andatura titubante, deviazione coniugata del capo e degli occhi, nistagmo bilaterale e contrattura della nuca. Per altro hanno fatto completamente difetto le paralisi oculari e con esse quindi (3° paio) la sindrome alterna superiore ed anche l'emiparesi e l'ipoalgia controlaterale sono mancate per molto tempo e sono comparse solo negli ultimi giorni dopo un *ictus*.

Il secondo caso avendo il neoplasma colpito a preferenza la parte posteriore della faccia inferiore del lobo temporale può essere ascritto alla terza categoria di Mingazzini, sebbene i suoi confini fossero più estesi.

I sintomi generali erano qui rappresentati solo dai disturbi psichici e locali da emiparesi spastica destra dal lato opposto al tumore e afasia acustica a tipo transcorticale. Esisteva anche deambulazione a tipo cerebellare. La sintomatologia quindi era molto povera, ed anche in questo caso sono mancati completamente fenomeni paretici a carico sia dell'abducente che dell'oculomotorio; e fatto più degno ancora di rilievo, non sono state affatto notate le allucinazioni ed illusioni dell'odorato e del gusto, paracusie ed ipoacusie sebbene il neoplasma si spingesse in parte anche nella zona anteriore della faccia sfenoidale. Questi due casi insegnano che nei tumori del lobo temporale non solo possono mancare alcuni dei più importanti sintomi focali, il cui complesso soltanto potrebbe permetterci di assegnare il neoplasma ad una delle quattro categorie stabilite da Mingazzini, ma per lungo tempo almeno, possano far difetto completamente sintomi di localizzazione temporale. Infatti nella prima osservazione l'unico segno focale, certo il più importante, fino ad alcuni giorni prima dell'*obitus*, era rappresentato da disturbi fasico-sensoriali; mancavano affatto paralisi dei muscoli oculari, l'emiparesi controlaterale, l'ipoalgia, ecc. E se si suppone che il tumore invece di essere localizzato a sinistra avesse avuto la sua sede a destra, sarebbero mancati anche i fenomeni afasico-sensoriali; e con essi quindi qualsiasi segno che indicasse una lesione del lobo temporale.

Da quanto è stato esposto fin qui si possono quindi dedurre i seguenti corollari:

1° Nei tumori del lobo temporale i sintomi generali sogliono essere presenti e precoci. Fra questi vanno annoverati i disturbi psichici che possono essere di natura variabile e diversa sì da costituire sindromi mentali assai differenti.

2° I sintomi di localizzazione sono frequenti e di differente natura. Tra essi i più importanti (nei tumori del lobo temporale sinistro) sono i disturbi fasico-sensoriali che possono assumere aspetto diverso; cioè di pure e semplici parafasie, dell'afasia sensoriale volgare, dell'afasia acustica transcorticale, dell'afasia amnestica sia sotto forma di *amnesia verborum* sia di amnesia globale delle parole.

3° I sintomi focali spesso costituiscono aggruppamenti speciali in base ai quali può determinarsi la speciale zona temporale colpita dal neoplasma e assegnare così il medesimo ad una delle quattro categorie di tumori del lobo temporale stabilite da Mingazzini. Nessuno però dei sintomi focali può dirsi costante; essi possono mancare perfino totalmente cosicchè non solo è impossibile la diagnosi precisa della speciale zona temporale colpita dal tumore, ma è impossibile anche quella più generica di neoplasma del lobo temporale.

BIBLIOGRAFIA.

ASIWAZATUROW. *Ueber Epilepsie bei Tumoren des Schläfenlappens.* Monatsschr. f. Psych. u. Neur., Bd. XXIX.

BRUNS. *Die Geschwülste des Nervensystems.* II. Aufl. Berlin, 1908.

CIUFFINI. *Contributo allo studio clinico ed anatomo-patologico dei tumori del lobo temporale* Il Policlinico, Sez. Med., 1918.

COSTANTINI. *Osservazioni cliniche ed anatomo-patologiche sopra un caso di duplice tumore dell'encefalo.* Il Policlinico, Sez. Med., 1911.

GIANNULI. *Sui tumori del lobo temporale.* Riv. di Pat. nerv. e ment., 1915.

GOLDBERGER. *Eine Geschwulst in rechten temporal Lappen des Gehirns. Orvosi Hetilap.*, 1908, Ref. Jahresber. f. Neurol. u. Psych., 1908.

HOLLANDER. *The mental symptoms of brain diseases.* London, 1910.

JAKSON and STEWART. *Epilepsie attacks with a warning of a course sensation of smell and with an intellectual aura,* etc. Brain, 1899.

KENNEDY. *The symptomatology of temporosphenoidal tumors.* Archives of intern. med., Sept. 1911.

KNAPP. *Die Geschwülste des rechten und linken Schläfenlappens.* Wiesbaden, 1905.

ID. *Die Tumoren des Schläfenlappens.* Zeitschr. f. die ges. Neur. u. Psych., 1918.

KUTZINSKI. *Ueber Geruchshalluzinationen.* Med. Klin., 1912.

MINGAZZINI. *Neue klinische und anatomisch-patologische Studien ueber Hirngeschwülste und Abzesse.* Arch. f. Psych., Bd. 56.

ID. *Sui tumori del lobo temporale sinistro e dell'angolo ponto-cerebellare.* Riv. di Pat. nerv. e ment., 1911.

ID. *Nouvelle contribution à la séméiologie des tumeurs de zones déterminées du lobe temporale.* Revue Neurol., 1914.

MONAKOW. *Gehirnpathologie.* 2 Aufl. Wien., 1905.

NIESSL V. MAYENDORFF. *Ein Beitrag zur Symptomatologie der Tumoren des rechten vorderen Schläfenlappensi.* Jahrb. f. Psych., Bd. 26.

OPPENHEIM. *Zur Pathologie der Grosshirngeischwülste.* Arch. f. Psych. Bd. 21, Bd. 22.

ID. *Beiträge zur diagnostik und Therapie der Geschwülste im Bereich des zentralen Nervensystems.* Berlin, 1907. Krager.

ID. *Die Geschwülste des Gehirns.* 2 Aufl. Wien, 1902.

PFLIFFER. *Psychische Störungen bei Hirntumoren.* Arch. f. Psych., Bd. XLVII.

RIGHETTI. *Contributo clinico ed anatomo-patologico allo studio dei gliomi cerebrali ed all'anatomia delle vie ottiche centrali.* Riv. di Pat. nerv. e ment., 1903.

SCHUSTER. *Ueber psychische Störungen bei Hirntumoren.* Stuttgart, 1902.

SIEBERT. *Ein Fall von Hirntumor mit Geruchstäuschungen.* Monatsschr. f. Psych. u. Neur., Bd 6.

SOCA. *Sur un cas de somneil prolongé pendant sept mois par tumeur de l'hypophyse.* Nouv. Icon. de la Salpêtr., 1900.
STEINER. *Epilepsie und Gliom.* Arch. f. Psych., Bd. 46.
STERLING. *Ueber die psychischen Störungen bei Hirntumoren.* Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. 12.
STERN. *Die psychische Störungen bei Hirntumoren und ihre Beziehungen den durch Tumorwirkung bedingten diffusen Hirnveränderungen.* Arch. f. Psych., Bd. 54.

III.

CLINICA DELLE MALATTIE NERVOSE E MENTALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI CAGLIARI
diretta dal prof. CARLO CENI

Sul parkinsonismo da encefalite epidemica
(Semeiotica e Clinica)

Dott. LIONELLO DE LISI, lib. docente, aiuto di Clinica

Dal mese di dicembre ad ora ho avuto occasione di osservare fra i ricoverati e gli ambulanti di questa Clinica numerose di quelle forme postencefalitiche che hanno preso il nome di parkinsoniane per la loro rassomiglianza o identità con la nota sindrome parkinsoniana.

Durante l'inverno 1919-1920, mentre l'epidemia encefalitica raggiungeva il suo acme dovunque, le forme acute vedute qui, dove sogliono convenire i malati ospedalizzabili di tutta la parte meridionale della Sardegna, furono relativamente poche. E non soltanto in questa Clinica. Nel reparto medico dell'Ospedale civile di Cagliari i casi non superarono la mezza dozzina. In tutta la Provincia i casi denunziati all'Ufficio sanitario provinciale furono appena venti. Ora invece abbondano, relativamente, le forme protratte, postume, o tardive, e, dato epidemiologico considerevole, quelle da noi vedute appartengono quasi tutte al tipo parkinsoniano.

Oltre ai 10 casi di questo tipo sui quali dettagliatamente riferisco, da dicembre a maggio furono in Clinica ricoverati appena altri tre casi appartenenti ad altre forme postencefalitiche: una corea (ragazza di 15 anni); una emicorea imponente, quasi a tipo «salutante» in un vecchio (molto dubbia per la sua natura infettiva, dato il giustificato sospetto di una causa vascolare, un'inversione del sonno in un bambino di 8 anni. In ambulatorio non si videro, al di fuori delle parkinsoniane, che alcune forme di agripnia.

Se l' abbondanza comparativa delle sindromi parkinsonsimili sia dovuta a una reale prevalenza di esse su tutte le altre postencefalitiche, ovvero alla loro maggiore cronicità; se ciò sia un aspetto particolare dei resti dell' epi-

demia per questa regione, sarà detto dall'ulteriore esperienza e dal confronto di queste mie osservazioni riguardanti la provincia di Cagliari con quelle che saranno fatte in altre regioni.

Già in Italia, come in tutti gli altri paesi d'Europa, si vanno moltiplicando le osservazioni di questi stessi fenomeni postencefalitici: ne riferiscono il Paleani a Modena, il Medea a Milano, l'Agostini a Perugia, l'Abruzzetti a Venezia, il prof. Mingazzini per Roma. Recentemente, in una nota a una sua pubblicazione sull'encefalite epidemica, fa sapere d'averne da poco osservato due casi a Sassari il prof. Rossi.

Intendo ora occuparmi di quelle sindromi parkinsonsimili che rappresentano in parte il reliquato o la continuazione dell'epidemia, non di quelle forme di encefalite che già nel periodo acuto manifestarono segni comuni alla sindrome parkinsoniana, quale la generalizzata rigidità muscolare extrapiramidale.

L'importanza scientifica delle osservazioni relative cresce con il protrarsi della malattia; data la limitazione del complesso quadro clinico dell'encefalite ad alcuni fenomeni predominanti e il loro fissarsi in una sindrome quasi uniforme. Ed anche i reperti anatomici che già sventuratamente si hanno e più quelli che s'avranno in seguito guadagnano e guadagneranno di nettezza in confronto a quelli multiformi, complessi, diffusi a gran parte del sistema nervoso centrale, che già conosciamo come i fenomeni anatomopatologici dell'encefalite epidemica studiata durante la fase acuta.

Da tali studi clinici ed anatomici dovrà indubbiamente avvantaggiarsi la fisiopatologia di centri e di vie la cui importanza, specialmente per quanto riguarda i disturbi di moto, è emersa nei progressi compiuti dalla neuropatologia nell'ultimo decennio.

Utile è perciò che ogni osservatore rechi in questo campo il contributo della propria esperienza, con esatto riferimento dei fatti clinici e personali indagini, corrispondenti ai diversi periodi del decorso della singolare malattia. La indagine anatomica futura avrà così un ricco e sicuro materiale clinico per i riferimenti e i confronti, dai quali saranno risolute tante questioni di fisiologia e di patologia attinenti ai grossi gangli del cervello intermedio e alle complicatissime vie di moto cosidette secondarie, e rimarranno così anche fissati i fenomeni clinici che non avranno una grossolana corrispondenza anatomo-patologica.

Che una sindrome parkinsoniana si sviluppi in seguito all'encefalite letargica è ormai notissimo; ma forse è giunto il momento di analizzare questa sindrome, anche nei rapporti con la stessa malattia di Parkinson.

Bisogna considerare, per esempio, che in molte di queste forme — in quelle almeno della mia casistica — manca del tutto o quasi interamente il tremore, e che quando è presente non assume i classici caratteri del tremore parkinsoniano.

Certo, non è necessario il tremore per riconoscere una paralisi agitante. Souques, a questo riguardo, ha ricordato le idee di Charcot il quale aveva messo in rilievo l'importanza essenziale della rigidità; e ha ricordato ancora che il tremore può sopraggiungere lunghissimo tempo dopo l'inizio della più

autentica malattia di Parkinson. Tuttavia la *paralysis agitans sine agitatione* costituisce pur sempre un' eccezione alla schietta sindrome parkinsoniana, mentre la mancanza del tremore nelle mie osservazioni sembra costituire quasi una regola per la sindrome di cui ci occupiamo. La ragione anatomica di questa differenza è già capace di per sè di preoccupare il clinico; e il fatto ci fa sembrare ancora grossolana la denominazione di parkinsoniane data alle forme in questione.

Ben comprensibile è pertanto l'opinione di coloro che vogliono mantenere una distinzione fra vera sindrome di Parkinson e Parkinsonismo. Non è questo una creazione, in occasione dell'encefalite letargica: ve ne sono altre svariate manifestazioni, specialmente nei vecchi. Spesso il modo dell'insorgenza e talune variazioni cliniche ci permettono di supporre e poi riconoscere diversità di natura delle lesioni corrispondenti.

Se il Parkinson oggi non può più essere considerato che come una sindrome, non sarebbe giusto semplificare troppo. Il Parkinson giovanile, ad esempio, è fino ad un certo punto una categoria a sè. Basti pensare al fattore famigliare che in esso frequentemente si stabilisce, come già da lungo tempo ha dimostrato il Willige.

Dopo lo studio dei miei casi, e per le ragioni che verrò esponendo, credo giusto attenermi alla denominazione di parkinsonismo postencefalitico. Se poi si possa dire che l'encefalite epidemica oltre a un parkinsonismo ha creato una « catatonia », secondo hanno fatto alcuni Autori, discuterò nel seguito di questo studio.

***

Le mie osservazioni riguardano 10 ammalati, 7 dei quali ricoverati in Clinica, 3 osservati in ambulatorio. Il primo di quelli, che era anche uno dei più gravi, rimase in Clinica un mese soltanto senza permettermi di svolgere tutto il piano di ricerche che mi ero proposto. Gli altri 6 sono tuttora degenti, sì che mi è stato e mi è possibile seguire passo passo l'interessante decorso della malattia.

I casi sono i seguenti:

Numero	Nome e cognome	Età	Domicilio	Peso	Data d'ingresso	Caratteristiche dominanti per ciascun caso
1	Fadda Nazareno	25	Gonnesa	53	22 XI	Rigidità diffusa, cospicua. Lentezza dei movimenti. Tremore non tipicamente parkinsoniano, discontinuo. Intensi dolori brachiali e dorsali. Scialorrea. Faccia untuosa. Depressione. Insonnia. Caso grave.
2	Naitana Giovanni	16	Bosa	44	8 XII	Caso progressivo. Rigidità generalizzata. Qualche tremore occasionale. Spiccati fenomeni di retropulsione. Disturbi notevoli della favella. Lieve scialorrea. Insonnia.
3	Picciau Margherita	13	Sestu	33	26 I	Caso grave progressivo. Massima lentezza e limitazione di movimenti. Ipertonia universale. Flecsibilitas cerea. Retropulsione. Non tremore. Scialorrea. Contegno e umore strani. Probabile associazione di disturbi psichici. Crisi intestinali.
4	Sanna Efisio	28	Assemini	59	26 I	Caso gravissimo progressivo. Rigidità predominante arto super sin. Non tremore delle estremità. Scialorrea. Tremore della lingua. Spasmi continui nei facciali. Dolori alle spalle e all'addome. Striscia di ipoestesia radicolare. Faccia untuosa. Decadimento generale Tentativi di suicidio.
5	Pisano Raffaela	18	Villacidro	40	29 I	Rigidità generalizzata. Ipocinesia. Scialorrea. Tremori occasionali rari non caratteristici. Andamento oscillante ma progressivo, a sintomatologia ristretta.
6	Ortu Antonio	39	Guspini	65	14 III	Caso lieve, ma lentamente progressivo. Quadro limitato alla rigidità della maschera, al caratteristico portamento, alle solite acinesie e bradicinesie. Scialorrea. Non tremore. Da qualche tempo debolezza masticatoria.
7	Ambu Biagio	15	Quartucciu	41	23 III	Caso lieve, quasi stazionario Modica rigidità mimica dell'atteggiamento. Manifesti fenomeni catalettici. Insonnia.
8	Deiana Efisia	20	Selargius	—	24 III	La sindrome, lentamente migliorata, è ridotta a una semplice ma persistente rigidità diffusa e solita limitazione e lentezza di movimenti. Scialorrea.
9	Paderi Francesco	36	Monserrato	—	25 IV	Caso datante da 3 anni. Il tremore, durato un anno, da un anno è cessato. Grande lentezza e inceppo di tutti i movimenti. Insonnia grave. Scialorrea.
10	Mameli Agnese	19	Genuri	—	10 V	Mal definibile l'episodio iniziale. Da un anno rigidità. Transitorii accessi di tremore globale delle mani a oscillazioni brevi e rapide. Scialorrea leggera. Non disturbi della coordinazione.

Di un altro ammalato, di Furtei, che sembrava dalla descrizione del medico del paese appartenente al gruppo di tutti gli altri, e che doveva entrare in gennaio nella Clinica, si seppe che era morto a casa sua.

Si tratta perciò di individui giovani venuti da punti diversi della provincia. La prevalenza dei soggetti giovani rispetto a questa malattia è ormai stabilita da tutti. Nella mia casistica la proporzione fra i due sessi è di 6 maschi a 4 femmine. Dalle osservazioni di Souques risulterebbe che il sesso non ha influenza, da quelle del Sicard parrebbe invece che vi fosse prevalenza del maschile nella proporzione di 2/3 maschi e 1/3 femmine.

In base alle notizie raccolte dai malati stessi, dai medici curanti e dai parenti, è stata chiaramente stabilita l' insorgenza di una forma acuta di encefalite epidemica fra dicembre 1919 e aprile 1920.

Soltanto l'ammalato Paderi ammalò, presentando una forma amenziale acuta, nel gennaio 1919, durante il viaggio di ritorno dalla provincia di Roma, dove era stato fino allora soldato. Tutti gli altri avevano contratto l'affezione nei loro paesi.

Nei precedenti ereditari si riscontra per taluno dei casi qualche nota neuropatica famigliare; in quelli personali figura quasi in tutti la malaria, sofferta in epoca remota o in periodi precedenti di poco l'encefalite. È questa del resto la nota anamnestica più comune in tutti i malati sardi.

Esclusi questi fatti, gli individui potevano ritenersi complessivamente dei normali.

Varie sono state le manifestazioni del periodo iniziale della malattia. In tutti si è avuta febbre; caratteristica letargia con ptosi palpebrale e altri fenomeni oculari in 6; nel 4°, ricoverato durante il periodo acuto nel Reparto medico dell'Ospedale di Cagliari, furono segnalate fin dall'inizio mioclonie dei muscoli degli arti superiori del tronco, delle labbra e delle palpebre, accompagnate da intensa agitazione psicomotoria e da oftalmoplegia unilaterale. Dolori a tipo nevralgico cervicobrachiali, dorsali, addominali sono segnalati nel caso 1° e nel 4°; disturbi psichici, dei quali è rimasta una certa amnesia, nei casi 4°, 6°, 9°.

È importante notare che nella maggior parte di questi casi, superata la fase acuta, scomparsa la letargia e i disturbi mentali, gli ammalati attraversarono un periodo di relativo benessere. L'ammalato Sanna (caso 4°) che ora presenta fra tutti la più ricca e preoccupante sintomatologia, durante la estate era riuscito a riprendere il suo mestiere di pescatore, ed era uscito di notte con la barca, da sè conducendola a remi sullo stagno.

Verso l' autunno invece tutti questi ammalati avvertirono un peggioramento nelle proprie condizioni, per quanto lentamente e gradualmente preparato.

Ritrovo questo rilievo sulle prime fasi del decorso nelle osservazioni di altri autori. Casi intervallari sono rilevati dal Popper, che per le regioni di Heidelberg e di München parla di una specie di epidemia di « Grippe-Nachkrankheiten ». P. Marie e la Lewy considerano quattro condizioni nelle quali può sopravvenire, nelle sue varie forme, la sindrome eccitomotoria: 1) come manifestazione primitiva e fugace; 2) come manifestazione primitiva e prolungata; 3) come manifestazione che segue di una settimana l'apparizione dei

disturbi; 4) come manifestazione postencefalitica tardiva che segue di 2-3 6 mesi l'episodio primitivo, il quale a volte può essere frusto e talora passare inosservato. Un altro caso di parkinsonismo e «catatonia» apparso dopo quattro mesi di guarigione apparente è quello di Trétiakoff e Bremer. Analogamente Claude osserva un intervallo di due mesi per il caso ch'egli chiama di sindrome striopallidale.

Nella casistica di Souques, in 3 fra i 12 ammalati la sindrome parkinsoniana sarebbe apparsa molti mesi dopo l'episodio iniziale.

Dalla comparsa delle prime manifestazioni della sindrome parkinsonsimile al momento dell'ingresso dei malati in Clinica il decorso è stato progressivo, ovvero la malattia ha raggiunto una stazionarietà che non si è più modificata. Sull'ulteriore decorso sarà detto in seguito. L'unico caso nel quale si sarebbe avuto, dopo un periodo di massima gravità, una progressiva remissione, è l'8° (Deiana).

Nei limiti del possibile, avendo a mia disposizione soltanto una storia ben redatta (quella del caso 4°, ricoverato nell' inverno scorso nel Reparto medico dell'Ospedale Civile di Cagliari) ho cercato di stabilire quali di tali casi avessero manifestato fin da principio, come segno prevalente, la rigidità muscolare. Ora, senza un preciso impegno verso la realtà, ho ricevuto l'impressione che almeno sei dei miei casi abbiano appartenuto alla categoria delle forme comuni con sintomatologia classica, e che i fenomeni di rigidità muscolare, ora predominanti, si siano costituiti lentamente, progressivamente, durante il periodo di relativo benessere succeduto alla fase acuta; che quindi queste forme *non* rappresentino la continuazione di una forma già fin dal principio contrassegnata dai caratteri che danno ora alla malattia una peculiare fisonomia, ma di forme varie, e prevalentemente di quella ordinaria oculoletargica. Anche fra i 12 casi di Souques, 7 hanno certamente presentato all'inizio una forma acuta oculoletargica.

Certo si è che la sintomatologia è andata unificandosi e restringendosi per tutti in un tipo, che nonostante le variazioni individuali s' impone al punto che chiunque abbia avuto l'opportunità di studiare qualcuno di questi casi, può fare per ogni nuovo, senza molte possibilità d'errore, la sua diagnosi d'emblée.

ANALISI DELLA SINTOMATOLOGIA.

Motilità. — Non esistono segni grossolani di *deficit*. La forza muscolare tuttavia è generalmente abbassata, uniformemente e in rapporto alla rigidità muscolare. In alcuni dei casi questo stato ha toccato gradi molto elevati di impotenza motoria. I movimenti però, sia pure con poca energia e con estrema lentezza e con certe particolarità di cui sarà detto, sono eseguiti tutti, completamente, dietro comando. Gli ammalati lamentano una sensazione continua di astenia e di inceppo nell'esecuzione dei movimenti volontari.

Ciò premesso in linea generale, e specialmente per quanto riguarda i muscoli degli arti e del tronco, è certo che si palesano, oltre all'ipocinesia, delle lievi paresi nel campo di alcuni nervi cranici.

Il VII è deficiente nella sua azione, prevalentemente dal lato destro, nel

caso 4°. La masticazione è molto debole nel 1° e nel 4°. Di una certa debolezza masticatoria si lamentano tutti; e questa si è manifestata molto chiaramente durante la sua degenza, nell'ammalato 6°. La lingua è sporta lentamente, con fatica, da quasi tutti.

Sarà detto in seguito del linguaggio.

Non si sono mai notati considerevoli disturbi nella deglutizione.

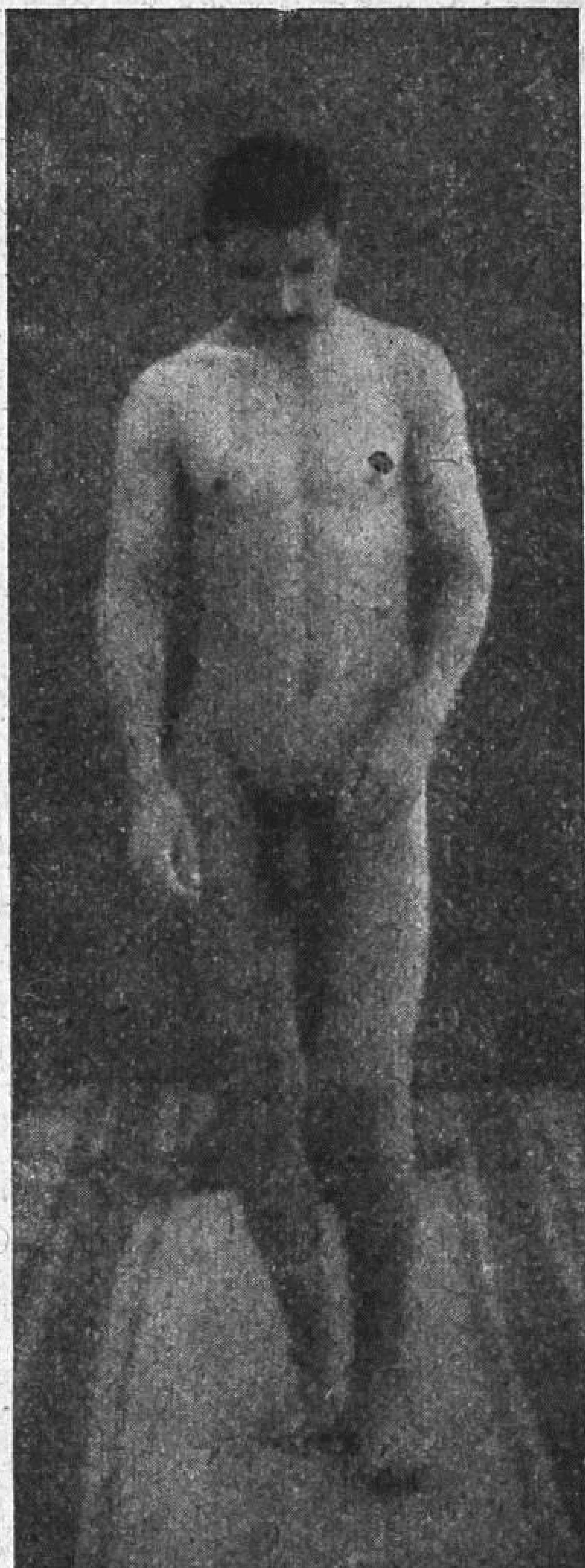


Fig. 1. — Ammalato 4° (S. E.).
Caratteristico atteggiamento del capo, del tronco e degli arti durante la marcia.

Ad eccezione di una leggera ptosi palpebrale sinistra nel caso 8°, mancano interamente fenomeni paralitici a carico dei muscoli estrinseci dei bulbi oculari. Spicca anzi, nella monotonia amimica della fisonomia, che dà luogo a una espressione stereotipa, la vivacità, spesso intelligente, dello sguardo.

La ricerca della diplopia col mezzo del vetro rosso e in tutte le direzioni è perfettamente negativa. Alcuni degli ammalati (5° specialmente) ricordano esattamente che durante la fase acuta della malattia avevano sofferto intensa diplopia.

Il trofismo muscolare è perfettamente conservato ovunque. *Le reazioni elettriche* non presentano considerevoli variazioni quantitative o qualitative e neppure nel territorio dei nervi cranici con sintomi di leggero deficit o di irritazione. Nel caso 4° la lingua è leggermente assottigliata nella sua metà sinistra; ma neppure qui si trova accenno a reazione degenerativa. Lo stimolo elettrico sembra aumentare il tremore; e la soglia della contrazione tetanica è un po' più bassa del normale.

L'eccitabilità muscolare meccanica è normale. Nessun fenomeno di miotonia.

La rigidità muscolare a tipo nettamente extrapiramidale è il fenomeno motorio predominante; quello che imprime ai malati il particolare aspetto che li fa somigliare ai parkinsoniani. Caratteristica maschera fissa. Contegno rigido del tronco. Il capo è generalmente leggermente inclinato all'innanzi, e i malati guardano dal basso all'alto. A volte (caso 1°) durante l'inceppo il tronco è fisso, il capo eretto e fermo. Manca nella marcia il movimento pendolare degli arti superiori. I soggetti si voltano tutti d'un pezzo, senza «piegare costa». La meccanica del passo, per quanto riguarda gli arti inferiori, è però normale. Avviene spesso a piccoli passi, e i piedi sono un po' trascinati. Si osserva nella marcia in qualche caso una specie di propulsione all'innanzi. Per certi soggetti si teme di vederli da un momento all'altro precipitare con la faccia all'innanzi. Molti degli ammalati inceppati e lenti in tutti gli atti e quindi anche nella marcia, corrono invece con sorprendente rapidità e agilità. È anche questo un segno della dissociazione fra l'inceppo dei movimenti lenti, dei movimenti precisi, dei movimenti intenzionali, dei movimenti segmentari delle estremità, e la facilità e la coordinazione con le quali si eseguiscono i movimenti rapidi e semiautomatici degli arti in toto. E' un episodio della dissociazione osservata nei parkinsoniani fra la motilità intenzionale e quella automatica (Tinel).

Il *tôno* presenta le più considerevoli variazioni.

Già si è sentita la necessità di fissar bene i caratteri della rigidità tonica delle malattie extrapiramidali. Non basta di fatti dire che la rigidità extrapiramidale è dovuta a contrazione tonica degli agonisti e degli antagonisti; non basta cioè la designazione di Strümpell di complesso amiostatico. Bisogna creare una semeiotica che sia utilizzabile per stabilire certe sottili distinzioni fra le varie sindromi affini dei sistemi extrapiramidali.

Qualcosa si è fatto in questo senso sopratutto per i lavori di Gerstmann, Schilder, Economo, Söderbergh, Vogt.

Sembrerebbero così fissate alcune caratteristiche differenziali, e alcune comuni a tutti i gruppi.

La tensione in riposo è comune a tutti i gruppi. Pel resto:

Parkinson.	*Gruppo pseudosclerosi.*	*Casi intermedii.*
Movimenti passivi ripetuti, lenti o bruschi, abbassano l'ipertono.	L'ipertono può essere aumentato per movimenti passivi ed altre manipolazioni.	In certi casi, p. es., in quello di Gerstmann e Schilder di pseudosclerosi, la rigidità scompare per movimenti passivi lenti.
Non vi è tendenza a contrazioni toniche associate. L'ipertono della paralisi agitante non è mai provocato per via riflessa.	L'ipertono può comparire come rigidità associata anche in altri territori lontani, p. es., per stimoli psichici e cutanei (come per la ricerca dei riflessi addominali).	
Esiste tendenza a fissare i segmenti di arti ravvicinati passivamente.	Posizioni date passivamente non vengono mantenute. Sono mantenute piuttosto quelle raggiunte attivamente.	

Il movimento attivo agisce subito detendendo. Ai movimenti attivi e ripetuti segue rilassamento.	Anche qui i movimenti attivi agiscono detendendo.	Vi sono eccezioni. In un caso di Söderbergh di pseudosclerosi la tensione aumenta per movimenti volontari.
	I movimenti volontari sono accompagnati da tentennamento intenzionale.	
Il tremore nella paralisi agitante è frenato dall'azione volontaria.	Il tremore e il tentennamento sono rinforzati dal movimento intenzionale.	
	Si sono riscontrati nelle reazioni elettriche fenomeni simili alla miotonia.	
		Si riscontrano variazioni anche nella paralisi agitante, per cui anche in questa malattia l'ipertonia non appare sempre della stessa natura.

In base a tutto questo ho rivolto una speciale attenzione alle modificazioni del tono per la ripetizione dei movimenti passivi e di quelli attivi. Se certuni di quelli automatici, come si è visto a proposito della corsa, agiscono sciogliendo in certa guisa l'ipertonia, e lasciando ricomparire dei movimenti associati (p. es., il movimento pendolare degli arti superiori, che manca durante la marcia, ricomparisce durante la corsa), generalmente quelli eseguiti dietro comando, forse per la loro grande lentezza, non esercitano un'influenza ben decisa.

Neppure l'esecuzione dei movimenti passivi in serie dà luogo a un vero abbassamento del tono. È frequente piuttosto rilevare che indipendentemente dall'intervento di contrazioni volontarie si determinano saltuarie, incostanti transitorie resistenze opposte ora dagli agonisti, ora dagli antagonisti.

Se nella maggior parte dei casi l'ipertonia si può dire generalizzata, si nota spesso una sua prevalenza agli arti superiori, e in qualche caso si è manifestata una prevalenza emilaterale con localizzazione preminente all'arto superiore, p. es., nel caso 4° domina l'ipertonia dell'arto superiore sinistro.

Ben manifesta è la sproporzione tra la forza statica e la dinamica: occorre cioè maggior forza per muovere dalla posizione mantenuta dietro comando un segmento di arto che frenare l'escursione di un segmento in movimento verso una determinata posizione: sintomo riscontrato da Forster e da Dyleff nei parkinsoniani.

Le recenti sindromi parkinsoniane postencefalitiche hanno dato occasione per indagare più completamente questo fenomeno. Souques, ricordando che Trousseau aveva già notato nei parkinsoniani una prevalenza della forza di pressione su quella di resistenza, ha interpretato questa sproporzione come normale, perchè nel normale stesso gli antagonisti durante la pressione non si rilasciano, mentre si rilasciano durante la resistenza.

Babinski e Jarkowski hanno osservato in un ammalato con sindrome parkinsoniana postencefalitica che imprimendo dei movimenti passivi ai segmenti di un arto si incontra una resistenza press'a poco continua e identica con qualunque posizione dei segmenti. Ma se invitano il malato a resistere alla trazione che si esercita su di un segmento di arto, ottengono il rilassamento degli antagonisti. Se però si diminuisce la intensità della trazione e

si permette perciò uno spostamento sia pure piccolo, apparisce una contrazione brusca degli antagonisti, pari a una contrazione riflessa, in seguito alla quale si ristabilisce la rigidità abituale. Non pare che la reazione sia conseguenza della contrazione attiva degli agonisti, ma che basti per determinarla il semplice spostamento passivo. Tanto gli stessi Babinski e Jarkowski hanno potuto accertare in alcuni dei comuni parkinsoniani. Sono perciò portati a supporre che la rigidità dei parkinsoniani sia legata almeno in parte all'esagerata reazione degli antagonisti: perturbazione funzionale che sarebbe l'inverso di quella che si osserva nella sindrome cerebellare, dove l'indebolimento



Fig. 2. — Ammalato 4° (S. E.) - Caratteristica espressione mimica. Atteggiamenti catalettici (conservazione della posizione impressa all'arto superiore sinistro).

o l'assenza della reazione degli antagonisti costituisce almeno in parte la causa dei movimenti smisurati.

Nei più dei miei casi, come ho detto, il sintomo della sproporzione è evidentissimo e i rilievi di Babinski e Jarkowski trovano conferma, sebbene non sia sempre così facile e sicuro il rilievo della reazione degli antagonisti coi comuni metodi dell'esame semeiotico.

In taluni dei miei casi si è osservato che il membro lasciato a sè dopo di avergli impresso sul piano del letto una posizione di riposo diversa da quella abituale, dopo un certo tempo riprende la posizione abituale, lentamente, per forza dell'ipertonia.

Gli ammalati tendono generalmente a conservare le posizioni attivamente assunte.

Non in tutti, per contro, esiste la tendenza a mantenere le posizioni passivamente ricevute dall'osservatore. Ma questa tendenza, bene evidente nel

caso 4° e nel 5°, raggiunge il grado di una vera catalessia nel 7° e quello di una imponente flexibilitas cerea nel 3°.

Questo della catalessia è un punto che richiede qualche delucidazione. Di molti termini avviene che spesso siano usati senza che sia ben chiara nella mente di ciascuno un'unica definizione del fatto a cui corrispondono.

A questo stesso proposito il Fragnito dice che i nomi avrebbero poca importanza se fossero sprovvisti di virtù suggestiva. E fin dal gennaio dell'anno scorso egli faceva osservare come «l'attitudine a mantenere più o meno a lungo gli arti nella posizione in cui l'osservatore passivamente li pone o a cui l'infermo stesso attivamente li porta, fosse variamente designata col nome di catalessia, di flessibilità cerea, di catatonia».

Dopo d'allora troviamo ancora, a proposito di sindromi postencefalitiche, e nel caso speciale delle sindromi parkinsoniane, variamente impiegati quest' termini per significare uno stesso fatto, o l'uno o l'altro dei termini, indifferentemente, per indicare fatti diversi.

Trétiakoff e Bremer, per esempio, diagnosticano addirittura «catatonia» in un caso di encefalite letargica con componenti parkinsoniani, e vari altri sono d'avviso che l'encefalite epidemica realizza completamente (Logre, Widal, May-Chevrolet) o parzialmente (Claude, Babinski e Jarkowski, ecc.) la sindrome motoria della demenza precoce catatonica. Tanto il Fragnito quanto il Mingazzini, che nota come il primo l'imperfetto e confuso impiego dei tre termini — catalessia, flessibilità cerea, catatonia —, osservano che K. Wilson ha impropriamente inteso per catatonia la protratta conservazione di un'incomoda posizione «ricevuta».

Del resto la confusione di questi termini e di questi stati non è fatta soltanto in occasione degli studi sull'encefalite epidemica.

Déjerine definiva la catalessia come l'impossibilità della contrazione volontaria dei muscoli coincidente con una attitudine speciale a conservare l'attitudine impressa alle membra, la catatonia come la tendenza a mantenere un'attitudine «imposta» o «scelta spontaneamente»; il che sarebbe, nella prima parte, la stessa cosa della catalessia.

Invero le definizioni della catalessia e della catatonia non hanno per lo più uno stretto carattere semeiotico, ma portano in sè un concetto patogenetico, come esattissimamente osserva il Fragnito.

E se si volesse restringere il significato delle due parole a una vera denominazione semeiotica, l'unica differenza sarebbe questa: la catalessia è l'attitudine a conservare le posizioni passivamente date dall'osservatore, la catatonia è l'attitudine a mantenere le posizioni assunte.

Aschaffenburg, p. es., intende per catalessia la conservazione protratta di una posizione del corpo che al malato «vien data», e ritiene poi che la *flexibilitas* cerea non sia che un grado molto elevato della catalessia.

Bleuler, sempre tenendo presente che la catatonia risulta di un gruppo di manifestazioni (particolari stati di motilità, stupore, mutismo, stereotipie, manierismi, automatismi al comando, automatismi spontanei, negativismo impulsività, ecc.) dice che nella catatonia esiste una rigidità da causa psichica con la quale l'ammalato «mantiene a lungo posizioni da sè assunte». Nota poi la vera catalessia pieghevole che può intervenire come episodio nella de-

menza catatonica, nella quale è notissimo che possono mescolarsi la flessibilità cerea e la detta rigidità. Strümpell (Die myostatische Innervation, ecc.) notando nella sindrome amiostatica la catalessia, dipendente secondo lui dalla rigidità miostatica, dalla conseguente inibizione dell'innervazione miomotoria (via piramidale) e dalla limitazione dei movimenti volontari, scrive precisamente: «... Catalessia, cioè la fissazione durevole di cambiamenti di posizione dati passivamente».

Se dunque fosse semeiologicamente accettata la convenzione di chiamare catalessia la conservazione delle posizioni ricevute dal malato e catatonia la conservazione di quelle da lui assunte, si dovrebbe dire che la maggior parte dei miei malati presentano atteggiamenti catatonici, beninteso come stati di motilità, mentre pochi tra essi presentano fenomeni cataletttici che salgono fino al grado di una catalessia pieghevole, plastica, nel caso 3°.

Non v'ha dubbio che la catalessia costituisce una perturbazione del tono. Ma di che natura è nei nostri casi?

Il Fragnito pel primo ha identificato la catalessia di certi casi di encefalite letargica con la catalessia cerebellare di Babinski, sia escludendo le cause mentali, sia perchè ha riscontrato accanto a quella altri segni di turbata attività cerebellare: titubazione nella marcia, adiadococinesia, movimenti ipermetrici degli arti superiori, asinergia, tremore nei movimenti volontari. I quali fatti, catalessia compresa, si spiegherebbero con l'estensione del processo morboso se non al cervelletto stesso, alla via cerebello-rubrospinale. Marinesco, pensando anch'egli a un meccanismo cerebellare della catalessia in questi casi, ha osservato un'estensione delle lesioni anche al cervelletto e particolarmente al nucleo dentato.

Dobbiamo però qui avvertire che questi rilievi sono stati fatti a proposito di casi relativamente o francamente acuti, mentre i reperti di casi di postumi tardivi con fenomeni cataletttici scarseggiano; e dove ne troviamo, sono menzionati specialmente dei reperti a carico dei grossi gangli basali e del *locus niger*.

Qui, dunque, bisogna attendere ulteriori indagini.

Guardando la questione da un punto di vista strettamente semeiotico, occorre rilevare che la catalessia da altri e da me osservata non corrisponde in tutto alla catalessia cerebellare, quale Babinski l'ha esattamente descritta. La catalessia dei cerebellari non è costante e continua; è un particolare atteggiamento che le membra dei malati acquistano dopo di avere eseguito involontarie ampie oscillazioni. È la fissazione, superiore a quella che è consentita a un uomo normale, di una posizione raggiunta dopo una larga titubazione delle membra. Il che non ha a che fare con la flexibilitas cerea di altre condizioni.

Si vedrà d'altra parte che in qualche caso nel quale la catalessia è ben manifesta (caso 7°) manca ogni altro fenomeno da riferire a disturbo delle vie cerebellari, e che in certi casi nei quali si hanno alcuni di questi fenomeni, p. es., una cospicua retropulsione (caso 2°) non v'ha traccia di manifestazioni cataletttiche. D'Antona pure ricorda che la catalessia con rigidità muscolare è stata riscontrata in casi in cui non esistevano fenomeni cerebellari, come quelli di Marinesco e di Trétiakoff e Bremer.

La catalessia della quale io parlo per i miei casi somiglia invero alla vera

fissazione di posizione, già riscontrata nei comuni parkinsoniani, e alla contrazione paradossa di Westphal (nel caso 3°, dove spiccano i maggiori fenomeni catalettici, esiste chiaramente la fissazione del piede in posizione flessoria dorsale in seguito alla flessione dorsale passiva); ma per grado e per taluni caratteri somiglia anche notevolmente a quella dell'isterismo e di certe forme di schizofrenia, come in un caso di encefalite epidemica osservato da Gerstmann e Schilder.

La lentezza e l'estrema povertà dei movimenti sono altri segni caratteristici e comuni, in vario grado, di tutti questi malati.

Il primo non poteva girarsi nel letto. In tali condizioni si sono poi ridotti il 3° e il 4°. La lentezza si palesa assai bene nell'atto del mangiare. Le ammalate 3ª e 5ª e l'ammalato 4° impiegherebbero parecchie ore per consumare un pezzo di pane se non fossero aiutati. Durante l'esecuzione degli atti per recare il cibo dal piatto alla bocca avvengono a volte dei veri arresti, che durano perfino parecchi minuti. Si vede allora il soggetto, col capo chino sulla scodella, il manico del cucchiaio nella mano, assolutamente immobile; altre volte il pezzo di pane o di carne rimane fra le mascelle, le quali non possono riprendere la masticazione se non dopo lunghissima esitazione. Qualcuno dei pazienti si porta un pezzo di pane nel letto per consumarlo a poco a poco magari in tutto un pomeriggio.

Si realizzano così vere pose statuarie, atteggiamenti isolati nella serie dei movimenti, e fissi, come per un completo arresto dell'impulso. Viene alla mente il paragone con una *film* cinematografica improvvisamente arrestata e di cui rimanga sullo schermo l'ultima immagine.

Tutti questi fatti corrispondono alla «braditeleocinesia» (Schilder), che Strümpell definisce la precoce inibizione di un movimento volontario avanti del completo raggiungimento del fine voluto.

Anche la braditeleocinesia, la bradicinesia, la bradibasia, come la speciale disartria e la maschera inespressiva non sono da riportare in tutto alla rigidità perchè (così notano giustamente anche Lewy-Valensi e Schulmann) questi vari fatti si sono veduti anche in certi casi nei quali la rigidità era scarsa. Perciò fenomeni ancora più essenziali della rigidità sarebbero in questa sindrome la perdita dei movimenti automatici e la scomparsa di quelli associati.

Anche i Vogt insistono sulla maschera rigida molte volte non accompagnata da ipertonia della muscolatura mimica; che si osserva talora nelle sindromi del sistema striato, come prova della perdita di cinesie primarie.

Equilibrio e coordinazione. — La stazione eretta per lo più è possibile, anche a piedi giunti ed occhi chiusi. Sono però frequenti, nella posizione di Romberg, i tentennamenti del tronco, e nei casi 1, 2, 3, 4, 5, 9, ha luogo spesso la caduta verso l'indietro e uno dei lati. Fenomeni di retropulsione sono del resto ancora più evidenti nella libera esecuzione dei movimenti e nella spontanea conquista della posizione eretta. Taluni ammalati che si trovano in piedi sono repentinamente tratti all'indietro, e sempre più accelerando il cammino a ritroso finiscono per battere violentemente il dorso contro il primo ostacolo, o per cadere. Quando vogliono sedere vanno giù di peso battendo violentemente le natiche contro il piano della seggiola, arrovesciando il tronco all'indietro, come persone che siano violentemente e improvvisamente ribut-

tate a sedere. Trovano spesso difficoltà ad alzarsi dalla sedia perchè non portano convenientemente i piedi all'indietro e arrivano a sollevarsi soltanto dopo ripetuti tentativi. Una piccola spinta data al petto degli infermi basta per determinare un'imponente retropulsione (casi 2, 3, 9). Ma dove la rigidità non è di tale grado da impedire ogni possibilità di movimenti un po' rapidi, la corretta coordinazione cerebellare permette ai malati di riparare alla retropulsione: l'ammalato 2°, p. es., quando si sente tratto all'indietro da una retropulsione spontanea o provocata ha imparato a girarsi rapidamente su sè stesso, e venendo così a procedere nella direzione della forza di pulsione verso l'avanti anzichè all'indietro, evita la caduta.

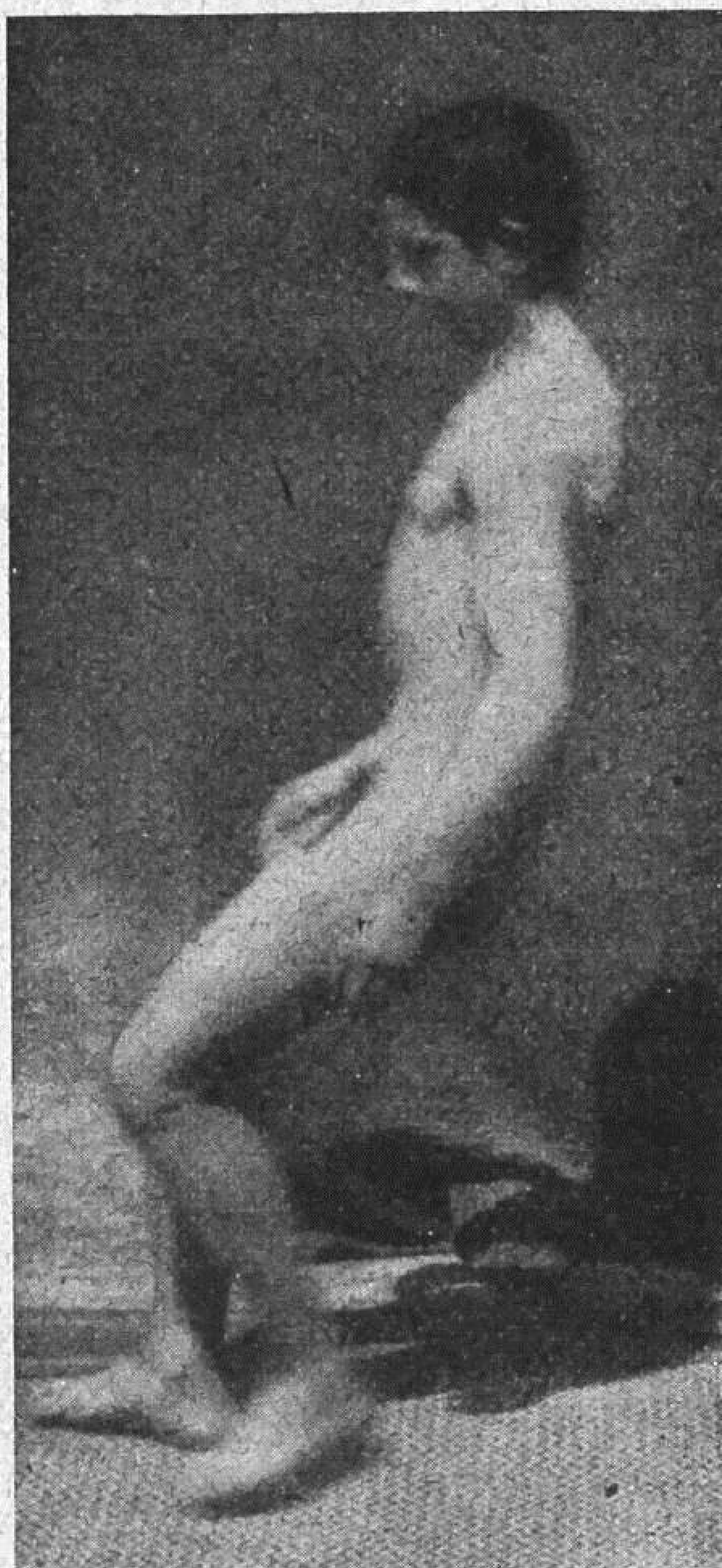


Fig. 3. — Ammalato 2° (N. G.) - Retropulsione.

Dove invece, come nel caso 3°, la motilità volontaria è ridotta quasi assolutamente a zero (tranne che per i movimenti automatici della marcia) la retropulsione porta irrimediabilmente alla caduta e il tentativo di ripararvi mediante un dietro-front fallisce.

Ad eccezione del caso 1°, ed ora dei peggiorati 3° e 4°, gli ammalati arrivano ad alzarsi dalla posizione supina e a staccarsi abbastanza regolarmente dal muro al quale siano fortemente appoggiati con la schiena.

La coordinazione e la misura dei movimenti esaminate mediante le classiche manovre per la ricerca delle atassie e dell'ipermetria, risultano normali.

In diversi casi si osservano fenomeni somiglianti all'adiadococinesia (2, 4. 5. 9). Si rilevano più facilmente agli arti superiori nei movimenti alterna-

tivi di pronazione e di supinazione degli avambracci. Compariscono dopo la ripetizione di 10-15 atti. Il paziente, nel momento stesso che sbaglia, si arresta; dopo una breve pausa riprende il movimento regolare. Facendo eseguire la flessione e l'estensione alternative della mano sull'avambraccio, si determina spesso una diminuzione d'ampiezza delle escursioni verticali e quindi un breve arresto transitorio.

Per quanto Gerstmann e Schilder nei loro studi sulle malattie extrapiramidali abbiano ritenuto l'adiadococinesia indipendente dalla rigidità perchè l'hanno osservata in casi nei quali il movimento attivo agiva abbassando il tono, il carattere del disturbo in questi miei casi, come in uno di Tinel, lo fa interpretare quale un'immobilizzazione transitoria della mano per causa della rigidità, o per una specie d'arresto paragonabile a quelli che si verificano in tutti i movimenti volontari, anzichè a un vero disturbo della successione dei movimenti alternativi. Si tratta insomma di una pseudoadiadococinesia da interpretare, secondo ha fatto lo Strümpell pel suo complesso amiostatico, quale effetto della rigidità degli agonisti e degli antagonisti; anzi, in base alle più recenti osservazioni, all'esagerata reazione degli antagonisti: e va perciò differenziata, come fa anche C. Vogt, dalla vera adiadococinesia cerebellare, nella quale la reazione degli antagonisti è deficiente.

Conviene anche ricordare che v'ha chi è incline a ritenere che l'adiadococinesia non sia l'espressione esclusiva delle lesioni cerebellari, ma che possa essere compresa nella sintomatologia del corpo striato (Lhermitte).

L'andatura di tutti i malati, e quindi anche di quelli che presentano la pseudoadiadococinesia e la retropulsione, non è titubante nè a scatti. Anzi gli ammalati, se fosse possibile dire così, camminano più diritto dei normali.

I movimenti associati della marcia, della mimica, ecc., sono quasi interamente aboliti.

Esiste a volte qualche abnorme associazione di movimenti: p. es., flessione ed estensione delle dita di un piede durante la flessione volontaria, o per comando, delle dita dell'altro.

L'ammalato 2° ha accusato qualche volta sensazione di capogiro. L'esame della funzione vestibolare mediante la prova della vertigine voltaica in questo come negli altri casi ha sempre dato luogo alla regolare inclinazione del capo verso il polo positivo, senza aumento di resistenza, e alla normale sensazione vertiginosa.

Fenomeni di eccitamento. — Soltanto il 1° ammalato aveva presentato convulsioni a tipo epilettiforme durante la fase iniziale della malattia. Mai ne ebbe nel successivo decorso e durante la degenza in Clinica.

Non si sono mai notati movimenti coreiformi, nè le oscillazioni bradicinetiche di P. Marie e Lewy, nè associazioni di movimenti atetoidi delle estremità che si trovano riferite in alcune osservazioni tedesche.

Movimenti lenti, quasi continui di lateralità della mandibola sono avvertiti nella storia del caso 1°.

Un vero tremore non si è osservato che nel caso 1°, il quale perciò meglio di tutti avrebbe realizzato una vera identità con la schietta sindrome parkinsoniana se lo stesso tremore non avesse presentato caratteri un po' diversi da quelli decisamente parkinsoniani. Si trattava di un tremore lento, con escur-

sioni non molto ampie delle estremità superiori; esso coglieva *in toto* le dita delle mani e il carpo, aveva direzione prevalentemente orizzontale, non era modificato gran che dal movimento intenzionale, ma si sedava nel completo riposo. Non era strettamente ritmico, nè era contrassegnato da una speciale prevalenza a carico dell'indice e del pollice, che non eseguivano i classici movimenti che hanno dato luogo agli usuali paragoni col contar monete, filar lana, ecc.

Durante la degenza del malato si vide una progressione del tremore che tendeva a estendersi alla radice delle membra. Lo stesso ammalato presentava fenomeni di catalessia e nistagmo orizzontale provocato.

In tutti gli altri casi manca completamente un tremore continuo delle estremità. Però in alcuni compaiono transitoriamente tremori di breve durata, di piccola ampiezza, a oscillazioni piuttosto rapide, che colpiscono le estremità, specialmente durante qualche sforzo, come p. es. quello di tenere a lungo sollevato un arto in posizione incomoda (e ciò, naturalmente, dove non vi siano fenomeni catalettici). Ma anche nei due casi che presentano i più spiccati fatti di catalessia (il 3° e il 7°) comparisce qualche rara volta un breve tremore con i caratteri descritti ed anche senza apprezzabili cause determinanti (v. a questo proposito anche un caso esposto da Marie e Lewy). Insisto sulla assoluta intermittenza, transitorietà, rarità e occasionalità di questi brevissimi accessi di tremore, sulla sua poca ritmicità e su altre caratteristiche che lo fanno apparire ben diverso da quello dei parkinsoniani.

Anche P. Marie e la Lewy hanno notato che nella forma progressiva molte volte il tremore non ha luogo che in occasione di sforzi muscolari volontari e passivi (il che lo distingue dal tremore intenzionale).

Sicard e Paraf affermano che l'apparizione del tremore ritmico del pollice e dell'indice — segno patognomonico del vero Parkinson — non si trova mai nei soggetti che migliorano; e perciò questa modalità ritmica del tremore è l'indice fatale della progressività e dell'incurabilità. Il segno però, essi aggiungono, non può avere un valore decisivo che per la sua constatazione positiva, non per la sua assenza, perchè in certi casi è preceduto da un periodo di meditazione di vari mesi. Pur facendo omaggio a questa osservazione, può sembrare per lo meno strano che in tutti i miei casi, datanti da ben più di un anno e tutti in preda a un andamento più o meno progressivo, non si sia mai stabilito finora il tremore ritmico.

La regola voluta da Sicard e Paraf è sembrata per lo meno capace di eccezioni anche a Souques, il quale ha studiato una malata la quale ha sofferto per un anno il tremore classico, che poi è cessato da lungo tempo mentre ancora persiste la rigidità. Analogo a questo è il mio caso 9°: ha avuto tremore per un anno, ma poi è scomparso da parecchi mesi con persistenza inalterata o peggiorata della sensibilità: però non sembra che fosse fornito dei caratteri tipici parkinsoniani. Analoga osservazione ha fatto Achard.

Concludendo: nella mia casistica il tremore manca assai più che in altre (in quella di Souques su 12 malati mancava in 3 soltanto, e in uno di questi aveva preesistito per circa un anno); quando è presente non ha, tranne che nel 1° caso, rassomiglianze con quello parkinsoniano, anzi caratteristiche molto differenti, e non è un fenomeno costante nè essenziale, anzi raro, transitorio

e secondario, e almeno per ora queste sue qualità negative e divergenti non hanno un significato prognostico favorevole.

Ben più manifesto e presente in buona parte delle mie osservazioni è il tremore linguale che assume le più spiccate caratteristiche nel caso 4°. Qui è un tremore grossolano, diretto in senso anteroposteriore e in senso verticale, irregolare, senza ritmicità, intercalato a volte da contrazioni protratte, specie di spasmi. La lingua inoltre è sospinta fuori delle arcate dentarie con lentezza e incompletamente.

Mioclonie e spasmi dei muscoli scheletrici non si trovano che nel caso 4°, il quale fin dal principio della malattia presentava piccole contrazioni diffuse fascicolari e piccole clonie a molteplici muscoli degli arti e del tronco. Fin da quando si è cominciato ad osservarlo in questa Clinica, si sono continuamente notate contrazioni quasi fascicolari nel territorio del facciale inferiore, prevalenti a destra e particolarmente insediate nell'orbicolare delle labbra e nei piccoli muscoli del mento. Hanno un aspetto quasi vermicolare, salgono lentamente e si mantengono per parecchi secondi. Non hanno ritmicità esatta: le pause fra l'una e l'altra contrazione hanno una durata varia, da 2 a 7-8 secondi, non cessano mai. Qualche piccola, fugace e molto più rara contrazione si vede pure nell'orbicolare delle palpebre di destra. Gli stimoli psichici non hanno una decisa influenza sull'intensità di questi fenomeni.

Dunque nel detto malato, nel quale i fatti irritativi ora descritti sono strettamente limitati alla faccia, nel quale inoltre si hanno difetti della masticazione e tremori della lingua, è realizzato oltre al suo parkinsonismo quell'insieme sintomatico di fatti irritativi che P. Marie e la Lewy comprendono sotto il nome di movimenti postencefalitici a localizzazione faciolinguomasticatoria.

Debbo infine aggiungere quanto nell'ultimo mese si osserva nel malato 7°, nel quale sono andati in pari tempo scemando i fatti catalettici: quando è in piedi presenta delle oscillazioni del tronco, generalmente in direzione anteroposteriore, che ricordano il « Wackeln » (« Pagodenwackeln ») indicato dallo Strümpell nella pseudosclerosi.

Linguaggio. — Il disturbo della favella è quasi costante e caratteristico. I soggetti parlano con voce piuttosto bassa e in modo tanto monotono che riescono quasi incomprensibili. Manca un netto distacco fra le sillabe e la conveniente pausa tra le parole: disturbo inverso allo scandimento. Il linguaggio è affrettato, come per una propulsione. Pare che l'individuo, procedendo col suo dire non possa più contenersi e arrestarsi. Hanno luogo invece, di quando in quando, brusche interruzioni, ovvero perseverazioni su di una sillaba o su di una parola, come per una specie di spasmo che non permetta di continuare il processo dell'espressione verbale spontanea o comandata o l'automatismo del conteggio se non dopo un certo tempo. Questa perseverazione però non rassomiglia alla balbuzie.

Non esistono veri e propri disturbi nell'articolazione di ogni singola parola, come inversioni o trasposizioni di sillabe. Il disturbo riguarda sopratutto il ritmo e la sequenza degli atti della favella i quali risentono sopra tutto da una parte della rigidità muscolare e dall'altra della propulsione.

Tale linguaggio che concorda nei suoi caratteri, esagerando, con quello

dei parkinsoniani, e grandemente assomiglia a quello della malattia di Wilson (v. la descrizione della disartria nel mio studio sulla degenerazione lenticolare progressiva) e della pseudosclerosi di Westphal-Strümpell, si differenzia dalla vera disartria dei bulbari e dei pseudobulbari, nonchè da quello delle encefaliti croniche specifiche e da quello scandito degli spastici piramidali.

Ma ciò che più colpisce in taluni soggetti è la limitazione più o meno manifesta e talvolta progressiva della favella. La ragazza (caso 3°) è andata sempre più restringendo l'uso del linguaggio. Ora, per rispondere o per parlare spontaneamente, dopo lunghissime esitazioni e attonite fissazioni della mimica e dello sguardo di fronte all'interlocutore, non fa che muovere quasi impercettibilmente le labbra e non arriva neppure a foggiare un bisbiglio appena comprensibile; onde non può essere intesa che dalle persone che la vedono e la curano da parecchi mesi ed hanno pratica delle sue abitudini e dei suoi desideri.

La voce è poco elevata sempre; ma non esiste vera e propria disfonia o afonia o altro disturbo da riferire a lesioni nervose della laringe.

Esiste accenno a riso e a pianto spastico, o per lo meno in alcuni soggetti (2° e 3°) cessato il movente psichico del pianto o del riso i muscoli mimici restano fissati nella loro contrazione più a lungo del normale. Riso e pianto spastici si trovano menzionati in altri casi consimili (Lewy-Valensi e Schulmann). Il riso nel mio caso 3° è rumoroso durante l'ispirazione per spasmo glotideo. Anche questo fatto ricorda la malattia di Wilson.

La scrittura dei soggetti alfabeti è a lettere piccole, raramente tremolante.

Funzione degli sfinteri. — È avvenuto che due degli ammalati (3° e 7°) abbiano imbrattato il letto di orine e di feci. Ma ciò dopo un'accurata osservazione del fatto è apparso imputabile a cause meccaniche: disturbi della motilità generale, e forse in parte a causa psichica (v. esame psichico), non quindi a incontinenza per alterato meccanismo sfinterico. Nessuna ritenzione.

SENSIBILITÀ. — Olfatto e udito normali. Si è data particolare cura all'esame del gusto per le ragioni anatomocliniche (scialorrea, ecc.) che in questi casi indirizzano a studiare attentamente la funzione del glosso-faringeo. Ma il gusto è anch'esso normale.

Fundus oculi normale.

A carico della sensibilità generale fenomeni subbiettivi rilevanti, ma consistenti esclusivamente in dolori a tipo gravativo o urente nei casi 1° e 4°; in quello insediati nel territorio dei plessi cervicobrachiali, in questo localizzati al dorso e alla parete addominale. Sono continui e quasi inaccessibili agli effetti dei comuni rimedi antinevralgici e perfino della morfina. Risentono appena la benefica azione di applicazioni calde. Non sono da identificare semeiologicamente con dei dolori talamici, e ad ogni modo mancherebbero gli altri componenti di una sindrome talamica. Non vi sono neppure fenomeni di pseudomelia parestesica. Tuttavia non è da escludere per la persistenza e il tipo di questi dolori qualche componente centrale, e specialmente psichico. Ho potuto di ciò persuadermi studiando a lungo il caso 4°.

Quest'ultimo lamenta sovente accessi dolorosi, da altri riscontrati nelle forme postume dell'encefalite letargica, nel territorio del trigemino. Semplicemente accessi dolorosi, e non molto intensi, sì che non si può paragonare la condizione dell'ammalato nel quale pure si trovano i descritti fatti irritativi dei muscoli facciali, a uno spasmo doloroso del facciale. P. Marie e M.lle Lewy accennano a questo accidente di alcuni ammalati e parlano di un eventuale riferimento a processi infiammatorii dal ganglio di Gasser, nel quale del resto sono state trovate tra gli altri reperti anatomici manifestazioni istologiche infiammatorie.

Una cefalea continua si trova nel caso 6°. L'ammalato 2° si è lamentato, come si è già detto, di qualche sensazione di capogiro, alla quale non ha però corrisposto nessun fenomeno obbiettivo vertiginoso.

Gli esami della sensibilità obbiettiva, eseguiti col massimo scrupolo, hanno dimostrato la mancanza quasi assoluta di anestesie e di iperestesie. Unicamente nel caso 4° è dato rilevare una striscia di lieve ipoestesia alla metà sinistra della parete addominale nel campo del 10° nervo dorsale, sede di intensi dolori urenti, ma di nessun disturbo del trofismo cutaneo. Dunque dolori, ai quali si sovrappone qui un'anestesia, che indica la sua probabile natura infiammatoria radicolare.

In tutti gli altri 7 ammalati — ripeto — la sensibilità obbiettiva è perfetta e gli stessi soggetti assicurano che non hanno sofferto dolori nè parestesie neppure durante la fase iniziale della malattia. I due che accusano dolori ne avevano sofferto fin dall'inizio.

La sindrome — è certo — è strettamente, esclusivamente motoria.

Riflessi. — I profondi degli arti inferiori sono sempre presenti. Debolissimi soltanto nel caso 1°, nel quale si riscontravano chiaramente i segni di una paralisi infantile poliomielitica.

Manca l'achilleo destro nel caso 5°.

Sono del resto molto vivaci nei casi 2°, 3°, 7° (non arrivano però a una esagerazione molto marcata, nè alla trepidazione nè al clono). Sono un po' vivaci nei casi 4°, 5°, 6°, 8°, 9°. I profondi degli arti superiori sono alquanto vivaci là dove lo sono molto quelli degli arti inferiori, oppure normali. I superficiali sono vivaci nei casi 1°, 3°, 5°, normali nel 2°, 4°, 6°, 7°, 8°, 9°.

Il plantare avviene sempre in flessione.

Sicchè, complessivamente, prevalente vivacità, senza marcatissima esagerazione, e con perfetta eguaglianza dai due lati, dei riflessi profondi; maggiore variabilità, ma tendenza agli effetti normali, e mai scomparsa o diminuzione di quelli superficiali.

I muscoli sono conservati, se pure un po' torpida in alcuni la sensibilità cornea e congiuntivale.

I riflessi pupillari sono normali nei casi 1°, 6°, 8°; un po' torpidi alla luce, normali agli altri stimoli nel 2°, la pupilla si dilata alquanto dopo il restringimento nel 2°, 3°, 4°, 5°, 7°, 9°.

I vasomotori avvengono sempre in vasoparalisi con effetto di dermografismo rosso piano in tutti i casi. Il tricografismo si osserva solo in due (v. fenomeni vasomotori e affini).

Disturbi vasomotorii e trofici cutanei. — Oltre al facile dermografismo rosso piano si è notato: viso sempre arrossato e con caratteristica untuosità (v. appresso) nel caso 1° e nel 4°, stato costante di microsfigmia periferica delle estremità superiori specialmente nel caso 2°. Facili arrossamenti e pallori si osservano in tutti gli altri. La temperatura cutanea, studiata con gli appositi termometri, non ha messo in rilievo considerevoli variazioni tranne che nel caso 2°, nel quale la si trova costantemente molto abbassata alle estremità superiori.

Quanto al trofismo cutaneo, appena una piccola piaga da decubito troncaterica nel malato 4°, quasi continuamente costretto a letto.

Disturbi secretorii. — Il fenomeno secretorio eminente e quasi comune a tutti i malati è la scialorrea. Già rientra fra i caratteri dell'abituale aspetto degli infermi il continuo colare dalla bocca di un filo di saliva. Il fenomeno è sopratutto manifesto nei malati 1°, 3°, 4°, 5°. Quando sono in piedi sogliono tenere in mano un fazzoletto al di sotto della bocca, a letto lasciano colare dai lati della bocca la saliva sul cuscino, quando mangiano, durante le lunghe pause che interrompono l'atto dell'alimentazione, scende loro dalla bocca nella scodella il solito filo di saliva vischiosa.

Nel malato 4°, quello che presenta più imponente la scialorrea, si potè raccogliere per vari giorni una quantità di saliva che variava fra gli 80 e i 100 cc. al giorno. Considerando la quantità di quella che non poteva essere per varie circostanze raccolta e di quella inghiottita con i cibi e indipendentemente dall'ingestione degli alimenti, è facile arguire l'aumento di quantità della saliva quotidianamente emessa.

Una esatta determinazione della quantità totale di saliva secreta giornalmente — come afferma Luciani — è impossibile, e bisogna accontentarsi di cifre approssimative. « Nell'uomo, egli dice, si può ritenere che l'emissione di saliva raggiunga circa 1500 gr. al giorno (?) ». Le stesse ragioni per le quali non è possibile la determinazione della quantità giornaliera di saliva nel normale rendono impossibile la stessa determinazione in questi ammalati. L'aver tuttavia raccolto ogni giorno tanta saliva quanta non sarebbe possibile raccoglierne in un normale senza che si sia manifestata secchezza della bocca, e il suo defluire continuo dimostra a sufficienza che si tratta di una vera ipersecrezione e non già di un'apparente scialorrea dovuta alla rigidità muscolare, alla lentezza degli atti e al raro inghiottire.

Di centri salivari nel cervello intermedio, e specialmente nella regione sottotalamica e del pavimento del terzo ventricolo, dove recenti indagini hanno stabilito l'esistenza di centri sovrapposti a quelli simpatici e parasimpatici. abbiamo poche nozioni. Si ricordi però che Karplus e Kreidl (v. Müller) per eccitamento elettrico dell'infundibulum ottennero nel gatto, oltre a dilatazione della pupilla e della rima palpebrale, e secrezione sudorale, aumentata secrezione salivare. Eccessivamente ipotetico sarebbe in queste circostanze delle nostre cognizioni, riferire la scialorrea dei malati a processi insediati nelle dette regioni del cervello intermedio. Ma bisogna pur pensare alla possibilità di fenomeni irritativi in centri più alti di quelli bulbari, per-

chè in molti malati di questo gruppo che soffrono scialorrea, mancano altri fenomeni irritativi bulbari. Per cui, se è facile dare questa interpretazione di una irritazione bulbare alla scialorrea, p. es. del caso 4°, nel quale si osservano gli spasmi nel campo del facciale (1), non è altrettanto facile in tutti gli altri, la cui sintomatologia si limita ai disturbi di moto extrapiramidali.

Gli stimoli psichici fanno generalmente aumentare alquanto l'emissione della saliva. L'atropina, usata sempre in soluzioni di recente preparate, non ha esercitato sulla scialorrea considerevoli effetti.

Non si son mai notati particolari fenomeni della sudorazione, che sono stati descritti in altre forme postume di encefalite letargica (v. caso di Paleani di efidrosi alla metà inferiore del tronco e agli arti inferiori).

A. v. Sarbo e F. Stern hanno notato in qualche caso di encefalite epidemica un particolare aspetto grasso, untuoso, della faccia: « Salbengesicht » (Toby Cohn). Il Sarbo per primo, avendo trovato in una ricerca preliminare anatomica di un suo caso considerevoli alterazioni cellulari e infiltrazioni linfocitarie perivascolari nei nuclei lenticolari, pensava che la speciale ipersecrezione delle ghiandole sebacee della faccia dipendesse, come sintomo simpatico, dalla lesione stessa del nucleo lenticolare. Lo Stern pur avanzando qualche dubbio sulla dipendenza della secrezione sebacea dal simpatico, insiste sulla possibile esistenza di centri parasimpatici nel lenticolare, e, in base a un'osservazione propria, sulla coincidenza di manifestazioni amiostatiche e di disturbi vegetativi, fra i quali il « Salbengesicht ».

Prescindendo dall' interpretazione del fatto, che può sembrare, nei termini delle considerazioni di Sarbo e di Stern, alquanto affrettata, certo si è che questo particolare aspetto fu da me osservato in due casi, e precisamente nel 1° e nel 4°. Di quest'ultimo che ancora tengo in osservazione, si può dire che la lucentezza untuosa della faccia fu bene evidente per un paio di mesi. L'aspetto poi si è mutato: prima pallido, quasi terreo; ora, in relazione alle migliorate condizioni dell'infermo, quasi normale.

Non posso dire se nell'altro caso la lucentezza grassa del volto, che in lui si accompagnava a un continuo rossore e non era dovuta a sudore, ma certo a secrezione sebacea, si sia mantenuta o modificata.

(Continua).

---

(1) I fenomeni irritativi dovrebbero colpire l'uno o l'altro o ambidue i sistemi salivari: *n. salivatorius superior,* fibre della *chorda timpani,* ganglio sottomascellare, e *n. salivatorius inferior,* glossofaringeo, nervo petroso superiore, ganglio otico, nervo auricolo-temporale, parotide.

Roma, 1921 — Tip. Cartiere Centrali. L. Pozzi, resp.

Anno XXVIII Roma, 1 Dicembre 1921 Vol. XXVIII-M (fasc. 12 - fine)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
DIRETTA DAL
Prof. VITTORIO ASCOLI
Direttore della R. Clinica Medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO:

I.

CLINICA DELLE MALATTIE NERVOSE E MENTALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI CAGLIARI
diretta dal prof. CARLO CENI

Sul parkinsonismo da encefalite epidemica

(Semeiotica e Clinica)

Dott. LIONELLO DE LISI, lib. docente, aiuto di Clinica.

Continuazione e fine (vedi fasc. 11).

SONNO. — Generalmente i malati soffrono di insonnia. Non si tratta però che in un solo caso, nel 9°, di quelle spettacolose agripnie che sono elencate fra i postumi dell'encefalite letargica, nè della vera inversione nel ritmo del sonno e della veglia, cioè di quella speciale sindrome consecutiva all'encefalite epidemica su cui hanno richiamato l'attenzione il Francioni e l'Hofstadt, recentissimamente lo Zalla; consistente in uno stato di irrequietezza e di agitazione che comparisce alla sera quando i malati vanno a letto e si protrae tutta la notte per cedere verso il mattino. Anche in questa Clinica si ha attualmente occasione di osservare un bambino di 8 anni, il quale oltre ai descritti disturbi del sonno con intensa agitazione notturna presenta nistagmo e una particolare flessione del tronco all'innanzi, una specie di camptocormia, nonchè un certo grado di propulsione. Si è avuta pure l'occasione di osservare ambulatoriamente due ragazzi, di 9 e di 10 anni, che alla sera entrano in uno stato di eccitamento che ricorda quello di certi «tiqueurs» e durante la notte pronunciano bestemmie e parolacce.

In qualcuno dei miei ammalati si è sviluppata una transitoria sonnolenza diurna. Il 7° è sempre torpido e sonnacchioso. La 3ª, insieme al progressivo peggioramento dei sintomi speciali e delle condizioni generali, assume a volte

un contegno che ricorda la letargia degli episodi iniziali dell'encefalite, e cioè prende la mimica del sonno, che non può agevolmente modificare, anche se fortemente stimolata, ma non dorme. Altre volte si è veduta la stessa ammalata aggirarsi con le palpebre socchiuse e diffusa sul volto l'espressione del dormente, realizzandosi così una specie di rigidità sonnambolica. Negli altri casi l'insonnia lamentata da principio ha avuto un andamento favorevole, e ora cede abbastanza bene all'adalina, al veronal, al luminal. Va escluso — ripeto — l'ammalato Paderi (9°) che durante la notte è costretto ad alzarsi da letto e a camminare, e di ciò fortemente si irrita. Anche di giorno, non riuscendo a trovar riposo, deve porsi spesso a camminare, perchè rimanendo

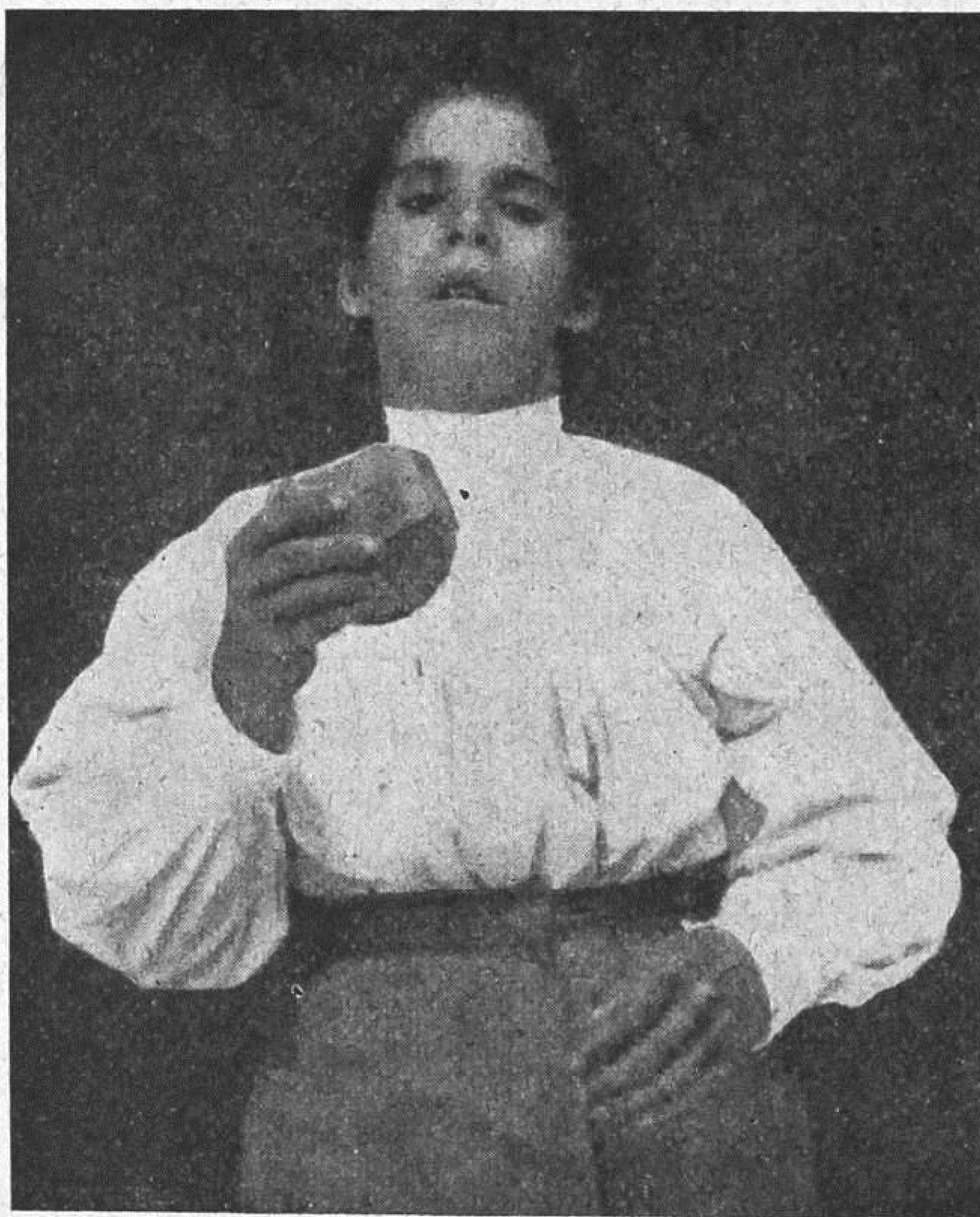


Fig. 4.



Fig. 5.

Ammalata 3ª (P. M.) - Rigidità della mimica e dell'atteggiamento. L'a. porta alla bocca un pezzo di pane con estrema lentezza. Avvertendo uno stimolo alla tempia sinistra vi porta con grande lentezza la mano, senza aver completato il primo atto. In tale posizione cade in letargia e vi rimane per circa 10 minuti.

seduto prova un'oppressione del respiro alla quale non corrispondono speciali disturbi a carico o dell'apparecchio respiratorio o del cuore.

Sulla patogenesi di queste insonnie postencefalitiche è razionale l'interpretazione dello Zalla, non essere cioè insonnie psicogene, ma dovute a tossine prodotte dal virus encefalitico ed ancora circolanti negli ammalati, ovvero ad alterazioni anatomiche residuali in determinate zone dell'encefalo. Probabilmente son queste le zone che contengono i meccanismi della calotta mesencefalopontobulbare necessari alla veglia, e dalla cui lesione dipendono, come ha lucidamente argomentato il Fragnito, i fenomeni della letargia; ma non si può escludere affatto che il processo coinvolga anche la corteccia, sia perchè il sonno non può essere ormai concepito che come una funzione gene-

rale del cervello, anzi di tutto l'organismo, sia per la presenza di uno stato di vero eccitamento mentale.

Quanto agli eventuali disturbi dell'ipofisi, dell'infundibulum, del tuber cinereum, avanzati da alcuni come ipotesi, siamo in un campo che riporta alle complesse discussioni sull'essenza e sul meccanismo del sonno. Per parte mia, per quanto abbia accennato nei riguardi della scialorrea alla possibilità puramente ipotetica di disturbi delle formazioni del pavimento del terzo ventricolo, debbo escludere per i miei casi l'esistenza di alterazioni del ricambio di natura ipofisaria, modificazioni del grasso, poliuria, variazioni termiche, ecc.

LIQUIDO CEREBROSPINALE. — In tutti i casi nei quali si è potuta praticare la puntura lombare, il liquido esce limpidissimo, sotto pressione normale.

La reazione di Boveri e la Nonne-Apelt fase 1ª sono costantemente negative. Non si è mai osservato un patologico aumento dei linfociti nel sedimento.

Non iperalbuminorachia, nè iperglicorachia, nè linfocitosi, nè dissociazione albuminocitologica.

Il liquido cerebrospinale pertanto nei 7 ammalati ricoverati in Clinica è costantemente, perfettamente normale.

Lo stesso fatto è rilevato in alcune osservazioni altrui.

Alcuni dei casi simili ai miei erano stati studiati anche durante l'episodio iniziale e si era allora rilevata una reazione meningea attenuatasi, poi assolutamente scomparsa e rimasta assente anche durante qualche ricaduta (v. Trétiakoff e Bremer).

Da Sicard a Paraf si è tentato di cercare nel controllo del liquor un segno umorale capace di separare il parkinsonismo encefalitico dal Parkinson vero, specialmente in base alla quantità del glucosio. I risultati sono stati contradditori e insufficienti per una differenziazione diagnostica. Sicard — bisogna qui ricordare — non ha mai trovato nella *paralysis agitans* modificazioni del liquido cerebrospinale, mentre ha trovato frequentemente iperalbuminosi nei « lacunari » e nei « pseudobulbari ».

Insisto sull'assoluta normalità del liquor dei miei casi, e particolarmente sull'assenza dell'iperglicorachia, a cui è stato assegnato nell'encefalite epidemica un particolare valore da molti (v. Rossi, Ravenna).

STATO ENDOCRINOSIMPATICO. RIFLESSO OCULOCARDIACO. — Nei malati che ho potuto a lungo esaminare ho rivolto una particolare attenzione al riflesso oculocardiaco e alle reazioni di fronte alle comuni sostanze simpaticotrope e autonomotrope.

Nel caso 1° (p. di frequenza e di ampiezza medie, ritmico) il R. O. C. è esageratissimo; in posizione sdraiata 80-32 (con fortissime aritmie e lunghe pause).

Nei casi 8°, 9°, 10°: rispettivamente 90-76 (leggermente esagerato), 93-72 (esagerato), 92-88 (normale).

Per gli altri che ho potuto più completamente esaminare ecco i risultati dei vari esami:

NOME	Prima delle ricerche					Adrenalina					
	Polso	Riflesso O.-C.	Pressione (massima e minima)	Respiri	Scialorrea	Polso	Riflesso O.-C.	Pressione (massima e minima)	Glicosuria		Linfocitosi
									Primo esame	Secondo esame	
Caso II. N. G. anni 16	90	58 (— 32) Es.	110 — 80	21	+ (modica)	88	72 (— 16) Es.	100 — 70	Ass.	Tracce minime	+ 18 %
Caso III. P. M. anni 14	69	69 Ab.	80 — 50	13	+ (abbondante)	92	76 (— 16) Norm.	100 — 60	2.05 %	—	+ 12 %
Caso IV. S. E. anni 30	59	62 (+ 3) Inv.	100 — 60	20	+ (abbondante)	70	69 (— 1) Ab.	150 — 85	—	3.82 %	+ 20 %
Caso V. P. R. anni 19	76	42 (— 34) Esag.	120 — 85	20	+ (abbondante)	94	52 (— 42) Es. +	150 — 95	2.25 %	1.63 %	+ 15
Caso VI. O. A. anni 39	85	70 (— 15) Norm. +	130—100	20	manca	100	78 (— 22) Es.	140 — 75	7.46 %	5.27 %	+ 12
Caso VII. A. B. anni 16	53	49 (— 4) Norm.	80 — 55	13	scarsa	79	50 (— 29) Es.	90 — 60	Ass.	Tracce minime	+ 8

N.B. — I numeri delle pulsazioni, delle pressioni, ecc. sono i valori massimi raggiunti nelle esperienze. La quant
normali prima dell'iniezione di atropina, nella colonna riservata all'atropina sono notati i valori differenziali, comparativi rispe

		Pilocarpina							Atropina			
									Pulsazioni			
Temperatura	Poliuria	Polso	Riflesso O.-C.	Pressione (massima e minima)	Respiri	Scialorrea	Sudorazione	Rossore	Diminuz. iniziale	Aumento	R. O. C nell'aumento di pulsaz.	Pressione (massima e minima)
36.5	No	100	80 (— 20) Es.	120 — 90	21	cc. 180	scarsa	assente	—	+ 30	— 10 N.	—
36.5	No	92	77 (— 15) Es.	95 — 65	13	cc. 110	abbondante	modico	—	+ 45	— 6 Norm.	+ 5 + 5
36.2	No	73	72 (— 1) Ab.	150 — 80	20	cc. 220	modica	modico	— 8	+ 12	— Ab.	—
36.5	Ne	106	94 (— 12) Norm.	140 — 95	20	cc. 180	abbondante	modico	— 4	+ 47	— 18 Es.	+ 5 + 5
37.2	No	115	110 (— 5) Norm.	150 — 100	20	cc. 400	scarsa	modico	— 11	+ 35	— 16 Es	+ +
37.1	No	90	49 (— 41) Es.	90 — 65	13	cc. 110	scarsa	modico	— 6	+ 37	— 4 Inv.	+ 10 + 5

saliva è quella raccolta nello spazio di 1 ora e ½ dopo l'iniezione di pilocarpina. Essendosi notate piccole variazioni dei valori al normale. La quantità di glucosio somministrata per la ricerca della glicosuria adrenalinica fu di gr. 150 per tutti i casi.

Osservando nel complesso il riflesso oculocardiaco dei vari casi, il suo comportamento in seguito alle iniezioni di adrenalina, pilocarpina e atropina, — la scialorrea — gli effetti dell'adrenalina, che sono nulli e scarsi (la glicosuria è provocata in 3 casi, ma di questi due, il 3° e il 5°, riguardano le ammalate che pesano rispettivamente Kg. 33 e 40, mentre la quantità di glucosio somministrata è di gr. 150 per tutti — sicchè l'unico caso di glicosuria adrenalinica certa è il 6°) — gli effetti della pilocarpina che generalmente induce l'esagerazione del riflesso O. C., eleva la pressione, dà luogo a considerevolissima scialorrea, mentre non dà luogo che a modica sudorazione, sì da realizzare una specie di dissociazione tra gli effetti salivari e quelli sudorali, con prevalenza dei primi — infine l'azione dell'atropina — che non dà luogo a considerevoli fenomeni paralitici del sistema vaghico; nonostante le variazioni tra i diversi individui e nello stesso individuo tra le condizioni che si verificano al momento delle varie ricerche, così abituali a riscontrarsi negli esami dello stato endocrinosimpatico, e non ostante la poca esattezza del concetto di vagotonia e di simpaticotonia, ormai superato nella schematica e artificiale nettezza originaria, si può tuttavia in termini molto generici dire che abbondano in questi casi i fatti che depongono per una prevalenza del sistema autonomo nell'equilibrio endocrinosimpatico.

Questi i fatti, ai quali conviene contrapporre l'osservazione fatta da Fumarola e Mingazzini E. nei parkinsoniani comuni, nei quali essi hanno trovato il R. O. C. abolito.

Altri si sono occupati di studiare l'equilibrio simpatico nella encefalite letargica, ma esclusivamente per mezzo del R. O. C.

Litvak lo ha trovato esagerato e facilmente provocabile, e tanto più quanto più l'ammalato era assopito. Mingazzini nei casi nei quali lo ha cercato lo ha trovato generalmente normale. D'Antona, in 8 casi acuti, lo ha trovato una volta esagerato, due invertito, cinque debole o nullo. Gabbi lo ha trovato esagerato in 4 casi acuti, e ha avuto l'impressione che fosse esagerato sempre.

Per Bouttier il riflesso oculocardiaco è spesso perturbato nel corso dell'encefalite epidemica, in modo variabile da caso a caso, e nello stesso caso secondo il grado di evoluzione della malattia; anche il riflesso oculoarterioso è modificato, ma la dissociazione fra i due riflessi è poco marcata. E sembra talvolta che nel corso della malattia all'esagerazione del R. O. C. corrispondesse un aggravamento di tutta la sintomatologia, e che avesse quindi un significato pronostico grave. Secondo Bouttier ciò non è da prendere come una regola assoluta e costante; egli osserva tuttavia come sia manifesta l'ipervagotonia che si constata in certe affezioni acute del sistema nervoso in confronto alle malattie subacute e croniche. L'osservazione è giusta, e può valere a spiegare la differenza, a cui ho più sopra accennato, fra la prevalenza del riflesso a tipo vagotonico in questi casi parkinsonsimili ad origine acuta e i Parkinson comuni ad andamento cronico.

Per Bouttier ancora il R. O. A. ha un ritorno più precoce del R. O. C. che può rimanere abolito anche lungo tempo dopo la scomparsa dei fenomeni acuti; ma la variabilità del R. O. C. e del R. O. A. in ogni caso particolare

di encefalite letargica concorda col polimorfismo evolutivo dei sintomi. Ma, come spesso avviene in questo campo di osservazioni sull'equilibrio del sistema vegetativo, i risultati non sono del tutto concordi. Lhermitte, in una sua rivista sintetica sull'encefalite epidemica conclude che sono più frequenti le manifestazioni indicanti un eretismo del sistema simpatico: iperidrosi, esoftalmia, tachicardia, ipertermia, poliuria, glicosuria e iperglicemia. Ricorda però anche i sintomi vagotonici: la scialorrea, accompagnata da gonfiore delle parotidi e da modificazioni istologiche (Netter), e gli spasmi dell'intestino, notati da Massari in 5 casi.

Nei miei casi la prevalenza dei fenomeni vagotonici, in termine lato, sembrerebbe far parte del complesso quadro irritativo delle formazioni mesencefalo-ponto-bulbari in cui sono disseminati i nuclei d'origine di gran parte del sistema autonomo encefalico.

Sintomi psichici. — Generalmente gli ammalati non hanno presentato gravi disturbi della percezione, dell'ideazione, della memoria. In alcuni di essi, dopo qualche mese di malattia, si è stabilita una depressione dell'umore con preoccupazioni gravi per la propria salute, motivate del resto dalle condizioni reali. In questi stessi ammalati esiste una speciale irritabilità emotiva: la fanciulla P. M. piange spesso, fa continuamente un flebile lamento, si adira e pronuncia parolacce all'indirizzo delle infermiere e delle altre ammalate, è capricciosissima; il S. E., disperato per il proprio stato ed ansioso ha per ben due volte tentato il suicidio battendo il capo contro il muro, ma senza altro effetto che quello di ferirsi leggermente, causa la poca forza e la poca agilità di cui dispone.

Di fronte a siffatti ammalati, così lenti, inceppati in tutti i loro atti, e poveri di iniziativa volontaria, vien fatto di chiedersi se il loro particolare aspetto e il loro modo d'agire dipendano soltanto da un difetto dei congegni motori e da una vera mancanza di impulso volontario. Qualcuno dei soggetti più intelligenti si esprime dicendo che avverte un insormontabile ostacolo alla propria attività. Altri, che non giungono ad esprimere questo giudizio soggettivo, sembrerebbero piuttosto privi di iniziativa per un vero difetto mentale. In alcuni casi si sono senza dubbio osservati dei fatti che deporrebbero per un decadimento mentale se non corresse l'obbligo di valutare le altre circostanze capaci di determinare gli stessi fatti. Alludo alla sudiceria di certi soggetti che imbrattano con gli escrementi la biancheria del letto e i propri abiti. Si è già detto altrove che bisogna considerare come cause la deficienza di motilità ed anche l'impellenza di certi bisogni corporei, specie di crisi intestinali non sempre diarroiche (casi 3° e 7°).

Ma pur considerato tutto questo, è sempre rimasta l'impressione che concorra in questi episodi quasi abitudinari in alcuni ammalati, assenti in altri che presentano le stesse condizioni di motilità, una causa psichica.

Egli è che lo sceverare per taluni fenomeni della motilità l'elemento psichico da quello meccanico è compito arduo e a volte di impossibile successo. Da quando si sono moltiplicate le osservazioni sulle malattie esclusive o prevalenti dei gangli basali, e nella malattia di Wilson, nella pseudosclerosi di

Westphal-Strümpell, nella *dystonia musculorum deformans,* nella stessa *paralysis agitans sine agitatione* si sono riconosciuti dei disturbi mentali, lo stesso quesito si è più volte imposto alla considerazione dei neurologi e degli psichiatri. La questione è stata toccata anche a proposito della catatonia, dove i sintomi corporei motori e vasomotori sono analoghi a quelli delle malattie dello striato.

Tante particolari questioni sono collegate a quelle fondamentali sulla localizzazione di taluni processi psichici e sull'eventuale importanza che i gangli basali e il sistema frontocerebellare (Kleist) verrebbero ad assumere, specialmente in rapporto all'automatismo degli atti, in certe malattie mentali, come nella catatonia secondo Fränkel. Egli è che anche nella malattie le quali sembrerebbero più certamente localizzate con esclusività ai gangli basali (per esempio al putamen nella malattia di Wilson) non si può escludere una certa partecipazione della corteccia al processo, che deve essere prevalentemente tossico; ed alcuni pensano con un certo diritto che la corteccia soffra poi per un metaprocesso dovuto a sofferenze degli organi endocrini secondarie a quella cerebrale.

Comunque, ricordo che in un mio studio sulla malattia di Wilson fissavo anche le caratteristiche mentali dei colpiti, nei quali manca un vero stato demenziale, ma prevalgono disturbi dell'affettività, mentre nella pseudosclerosi, dove il processo è maggiormente diffuso alla corteccia — ed è questo uno dei caratteri differenziali più importanti fra le due malattie per tanti altri versi affini — si può arrivare a veri stati demenziali. Certo si è che se non possiamo nelle attuali circostanze attribuire ai gangli basali un preciso valore nei meccanismi mentali, talune manifestazioni motorie sicuramente dovute alla malattia di sistemi extrapiramidali e taluni disturbi mentali, specialmente nel campo della volontà, dell'attività, dell'automatismo, mostrano la loro stretta colleganza e forse una comunanza di localizzazione in certe parti cerebrali.

Ritornando alle sindromi parkinsoniane postencefalitiche bisogna dire che gli ammalati, i quali non sono dei confusi nè degli stuporosi, ma ne hanno spesso l'aspetto esteriore, mentre è evidente il contrasto fra l'aspetto attonito e l'intelligenza veramente vivace in qualche caso (2° e 5°), la povertà di mimica e di ogni attività motoria espressiva e tendente all'esecuzione degli atti è dovuta almeno in massima parte a cause meccaniche. Che poi per taluni ammalati detta condizione sia aggravata da condizioni mentali, e che nel meccanismo dell'alterato tono si inserisca quello della difettosa volontà è verosimile, e in questo senso i progressi degli studi psicologici e anatomici diranno l'ultima parola.

Dufour, nella seduta della Société de Neurologie 3 giugno 1920, prospettava la possibilità che la suggestibilità, l'indifferenza (almeno apparente) esistenti nel malati di Babinski e Jarkowski e tutti i fenomeni muscolari dipendessero fino a un certo punto da un'ideazione patologica accompagnante la catatonia; ideazione che i malati non possono modificare con la propria volontà e di cui conservano memoria una volta guariti.

Non ancora mi si è data l'occasione di controllare questa analisi introspettiva dei malati rispetto al periodo della malattia.

Durante la malattia attuale non ho notato nei miei ammalati gravi disturbi dell'ideazione; nè fatti di confusione mentale, nè deliri, quali hanno riscontrato in alcuni postumi dell'encefalite epidemica Gasbarrini e Sala.

Per ora rimane accertato che i soli disturbi con certezza riferibili a condizioni psichiche speciali son quelli della affettività e della emotività, per quanto anch'essi lievi e in buona parte giustificati dalle circostanze.

Quanto si riferisce alla volontà, all'iniziativa, alla facoltà dell'espressione e dell'estrinsecazione degli impulsi coscienti e incoscienti rimane ancora in un campo aperto all'ipotesi più che all'interpretazione.

Funzioni genitali. — Per i maschi l'estro venereo e la potenza sembrano conservati. La ragazza di 14 anni non è ancora mestruata, in quella di 18 le mestruazioni sono interrotte da sei mesi. Nel caso 8° sono riapparse dopo una lunga interruzione, contemporaneamente al miglioramento generale. Nel 10° sono sospese da un anno.

Fenomeni generali. — Si sono notate variazioni di peso nei casi 2°, 3°, 4° e 5°: oscillazioni piuttosto considerevoli e brusche, sulle quali non si può però escludere l'influenza dell'interposto trattamento arsenicale.

La *temperatura* ad eccezione di piccoli e transitori rialzi dovuti a cause occasionali si è mantenuta regolare.

All'*apparecchio respiratorio* mai nulla di notevole (in altri soggetti fra mezzo ad altri postumi dell'encefalite epidemica mi si è data l'occasione di rilevare degli accessi pseudoasmatici).

Funzioni digerenti generalmente regolari. Qualche crisi intestinale, già descritta, nei casi 3° e 7°.

L'esame fisico del *fegato* è negativo.

Splenomegalia nei casi 2°, 4°, 9° (pregressa malaria).

A carico dell'*apparecchio circolatorio,* oltre a quanto si è notato pel R. O. C., frequenti aritmie, a volte a tipo alloritmico, nell'ammalata 5ª. Del resto nessuna variazione di volume nè modificazione dei toni.

Le *orine* non hanno mai presentato considerevoli oscillazioni nella quantità giornaliera, nè speciali modificazioni, nè componenti anormali.

Sangue (esaminato in 6 casi: da 2 a 7):

Casi	Emoglobina	Glob. rossi	Gl. bianchi	Formula leucocitaria					
				Linf.	Mon.	For. pas.	P. neu.	eos.	bas.
2.	0.73 %	4,200,000	7,500	32.0	5.8	2.9	55.8	3.5	—
3.	0.58 %	4,200,000	7,400	37.1	9.8	5.1	45.8	1.7	0.5
4.	0.78 %	4,800,000	9,375	38.0	2.6	2.7	53.7	3.0	—
5.	0.68 %	4,750,000	7,850	36.5	4.6	1.2	54.2	3.0	0.5
6.	0.92 %	5,300,000	8,200	29.2	3.7	2.9	61.3	2 9	—
7.	0.70 %	4,100,000	7,600	35.0	4.3	3.5	54.7	2.0	0.5

Valore globulare abbassato.

Considerevole linfocitosi. Nel caso 3° si può parlare di mononucleosi, in generale.

È da notare il forte aumento delle piastrine visibile specialmente negli strisci dei casi 3°, 4°, 5°.

DECORSO E TERAPIA.

Decorso. — Uno solo dei miei casi, e cioè l'8°, ha avuto un andamento regressivo. Persistono però ancora un certo grado di rigidità, una certa lentezza di movimenti e una leggera ptosi palpebrale sinistra.

Qualche modificazione si sarebbe avuta, stando all'anamnesi, nel caso 9°. L'ammalato racconta che per vari mesi fu affetto da tremore quasi continuo, ma senza i caratteri del vero tremore parkinsoniano. Esso è cessato da un anno, mentre la rigidità è andata progressivamente accentuandosi.

Del 1° ammalato si sa per lettera che si trova in condizioni stazionarie e che soffre sempre violenti dolori nel territorio dei plessi cervico-brachiali.

Tutti gli altri subiscono un decorso progressivo se pure in qualche periodo discontinuo.

Si intende dire che si sono avute piccole variazioni ed arresti passeggeri del processo per pochi giorni; qualche variazione si vede nella stessa giornata.

Le modificazioni però sono state sempre sopraffatte dal successivo progressivo aggravamento. Nel 2° si è assistito alla comparsa di fenomeni che mancavano per il passato, cioè della retropulsione, ora manifestissima, mentre ha migliorato il sonno.

Nel 3° si è assistito meglio che in ogni altro al grave e rapido peggioramento dell'inferma. La riduzione dei movimenti ha raggiunto gradi elevatissimi. L'immobilità di certi atteggiamenti e della mimica è impressionante: mai, credo, accade di vedere su volto umano una così perfetta apparenza di cosa inanimata, statuaria, cerea. La retropulsione è comparsa durante la nostra osservazione; la stazione eretta è quasi impossibile. Infine dalla metà di aprile, mentre ha un poco ceduto la flexibilitas cerea che prima era imponentissima, si presenta una particolare sonnolenza, una specie di letargia frusta, incostante, a periodi, associata ad insonnia notturna. L'ammalata quasi non arriva più a portare il cibo alla bocca, tanta è la deficienza o l'inibizione dell' impulso volontario: avvengono nell'atto arresti impressionanti durante i quali la volontà e la rappresentazione dell'atto del mangiare si traduce in un minuto movimento delle labbra. È questo il caso nel quale si è costretti a pensare alla sovrapposizione di cause psichiche a quelle puramente meccaniche.

Nel caso 4° stazionarietà dei dolori, degli spasmi nel campo dei facciali, della scialorrea, aggravamento progressivo delle condizioni generali e della rigidità muscolare. La imperfezione della masticazione, il tremore della lingua sono andati aumentando e la parola ha sempre peggiorato fino a ridursi quasi incomprensibile. L'ammalato ha tentato il suicidio. Ora sembra essere all'inizio di un periodo di miglioramento.

Nell'ammalata 5ª sembrava essersi costituita in marzo una remissione. Ma poi la rigidità e la scialorrea hanno volto al peggio, e si è costituito un atteggiamento caratteristico: in posizione supina la testa e la parte alta del

tronco sono tenute sollevate come su di un falso origliere (v. osservazione di Babinski e Jarkowski).

Nel caso 6° che sembrava il meno grave e ormai stazionario si è veduto dal mese d'aprile una limitazione progressiva della capacità dei muscoli masticatori.

Il 7° è quello in cui forse più s'avvicina il decorso alla stazionarietà. Ma anche qui sono apparsi i descritti tentennamenti del tronco.

Vista dunque la progressività della maggior parte dei casi nonostante qualche transitoria modificazione e remissione, non si potrebbe sentirsi autorizzati a ritenere durevole la remissione del caso 8° nè la relativa stazionarietà del 7°, benchè apprendiamo da altre comunicazioni, dei francesi sopratutto, che è stato accertato il durevole miglioramento e financo la guarigione di casi consimili. Ma anche per quanto si apprende da studi altrui non si hanno criteri pronostici sicuri. Fra questi non può essere annoverato neppure il tremore, al quale taluno assegna un significato nefasto (Sicard e Paraf); e tanto meno dopo lo studio dei casi che presento, nei quali, pur essendo progressivo il decorso, il tremore manca o comparisce come fenomeno secondario, raro, transitorio e non corrispndente per le sue caratteristiche al solito componente della schietta sindrome parkinsoniana.

Anche il liquido cefalorachidiano è normale.

Stando alla classificazione di Marie e Lewy il gruppo dei miei casi apparterrebbe alla forma progressiva, nella quale la rigidità costituisce il fenomeno predominante e il tremore un fatto accidentale, mentre nelle forme cosidette fruste il tremore predomina sulla rigidità. Ma questa classificazione e l'interpretazione prognostica delle forme sono ben diverse dalla classificazione e dall'interpretazione di Sicard e Paraf.

Pur inclinando a ritenere per la personale esperienza più prossima al vero la classificazione di Marie e Lewy, ritengo che nelle attuali condizioni ogni prognosi sia ancora azzardata.

Terapia. — Tutti gli effetti dei varii trattamenti adottati sono stati ben poco incoraggianti, e nulla in complesso ha valso ad arrestare l'andamento progressivo o a modificare la stazionarietà della malattia.

Varii tentativi sieroterapici mediante siero antidifterico, antimeningococcico, antistreptococcico furono perfettamente inutili. Del pari tentativi di autosieroterapia e trattamento con siero di altri ammalati e di convalescenti di encefalite epidemica.

Senza efficacia ancora le solite cure ricostituenti (arsenico per bocca o per iniezione sottocutanea in dose abituale) e la terapia iodica.

Ho esperimentato con particolare insistenza il cacodilato di sodio ad altissime dosi per iniezione endovenosa, dal quale il Rodriguez di Barcellona ha ottenuto buoni risultati nella cura delle sindromi parkinsoniane postencefalitiche.

Questo trattamento, preconizzato da Lhermitte, Quesnel e Marechal, fu provato in Clinica delle malattie nervose di Sassari dalla Porru nei comuni

parkinsoniani con risultati generalmente assai mediocri e transitorii, abbastanza considerevoli in un caso su sette.

Ho usato soluzione di cacodilato di sodio in acqua bidistillata al 50 %: in dosi progressivamente crescente e decrescente di 0,20, 0,30, 0,50 alla volta; iniezioni a giorni alterni fino a esaurire tutta una serie di iniezioni e toccando un massimo di grammi 2-3-4; intervalli di una o due settimane fra i diversi gruppi di iniezioni.

Con questo procedimento si raggiungono dosi enormi. Il Rodriguez ha toccato quella di 142 g. in 4 mesi e mezzo.

I casi scelti per questa cura sono stati alcuni dei più gravi: il 2°, 3°, 4°, 5°, 6°. Essi hanno ricevuto rispettivamente e complessivamente g. 22,40 (in due serie) — g. 19,20 (in una serie) — g. 40 (in due serie) — g. 15 (in una serie) — g. 15 (in una serie).

Non si è mai lamentato alcun inconveniente. I soli effetti rilevabili dopo ogni iniezione sono stati l'odore agliaceo dell'alito, un aumento della scialorrea, una lieve poliuria, un abbassamento della pressione.

Ma anche gli effetti terapeutici, almeno per ora, sono stati così pochi da lasciare il dubbio che qualche piccola modificazione rilevata nei cinque soggetti sia stata indipendente dal trattamento col cacodilato.

Nel caso 5° dopo le prime iniezioni si ebbe in realtà un notevole abbassamento dell'ipertonia, tanto che la riconquistata relativa agilità dei movimenti degli arti (mai di quelli della faccia) lasciò sperare per qualche giorno un benefico successo. Ma il miglioramento fu appena transitorio.

Nel 2° si è avuta la cessazione dell'insonnia, ma non si può escludere che abbiano influito gli altri trattamenti ipnotici e idroterapici usati in precedenza.

Nulla si è ottenuto nel caso 3° e nel 6°, nemmeno per quanto riguarda la nutrizione generale che è rimasta com'era decadente nel 3° e buona nel 6°.

Questi i fatti che non confermano gl'incoraggianti risultati del Rodriguez.

Non sta nei limiti di questo studio discutere i meccanismi di azione di queste dosi massive di cacodilato di sodio, così poco efficaci e così facilmente tollerate.

CONSIDERAZIONI CLINICHE.

Dal complesso della letteratura sull'argomento e dalle mie osservazioni risulta dunque ormai certo che in seguito all'encefalite epidemica, e generalmente dopo un periodo intervallare dall'episodio acuto, si può costituire una sindrome parkinsoniana o meglio parkinsonsimile.

Ciò parlerebbe in favore dell'origine infettiva del morbo di Parkinson altra volta sostenuta da Gowers e da Dana (la causa sifilitica della paralisi agitante è rimasta sempre dubbia, e se pure è sostenuta da qualcuno per qualche singolo caso, si riconosce generalmente che è raro trovare la sifilide nell'anamnesi dei parkinsoniani). Le cause infettive della paralisi agitante apparterrebbero piuttosto alla categoria delle infezioni acute; nella casistica

del Willige di paralisi agitante giovanile prevalgono nell'etiologia il reumatismo articolare acuto e il tifo addominale. Ma un'unica causa della paralisi agitante non c'è. Essa non è una malattia, è una sindrome. La Clinica ha dimostrato da gran tempo, per esempio, il solito quadro parkinsoniano dell'età senile e presenile sulla base di processi vascolari, e il quadro del Parkinson giovanile, nel quale abbondano i casi che dimostrano chiaramente la natura famigliare della malattia. Non è perciò privo di importanza fissare per ogni gruppo di casi a seconda della probabile etiologia, le caratteristiche semeiologiche e cliniche, alle quali una fervida e minuziosa indagine anatomica ha tentato e sta tentando di dare la base di altrettanti corrispettivi quadri anatomopatologici.

Dalla descrizione del Lewy, nella quale abbondano i reperti disseminati nell'istmo dell'encefalo fino al mielencefalo (negata è stata poi da Ciarla la specificità dei corpi di Lewy, che rappresenterebbero prodotti di disfacimento cellulare comuni nelle stesse sedi in molti cervelli di persone morte per lo più in età avanzata) si è passati grado a grado a tentativi di unificazione della sindrome parkinsoniana in lesione di determinate formazioni encefaliche.

Vediamo perciò il Trétiakoff dare la massima importanza alle lesioni del *locus niger*, per quanto le riconosca non assolutamente specifiche del morbo Parkinson (in 19 dei 29 suoi casi si era osservato in via catatonia, rigidità parkinsoniana, tremore, movimenti involontari sopratutto coreici, torcicollo spasmodico).

R. Hunt interpreta la malattia di Parkinson giovanile come una malattia degenerativa del sistema pallidale o paleostriatum: cellule del *globus pallidus*, cellule grandi del tipo pallidale — tipo 1° di Golgi — disseminate fra quelle piccole, triangolari o poligonali del *putamen* e del caudato, cellule del nucleo di Meynert, fibre di irradiazione del *paleostriatum;* ansa *lenticularis* ed ansa *peduncularis* che stabiliscono connessioni col *locus niger* e col nucleo rosso.

Ma la concezione dell'Hunt è alquanto schematica e fondata sopra un solo reperto anatomico. Di più, appoggiandosi all'autorità dei Vogt, si deve dire che l'identificazione citologica fra cellule grandi dello *striatum* (o *neostriatum*), cellule raggiate del *pallidum* (o *paleostriatum*) e cellule del *nucleus substantiae innominatae* non è anatomicamente esatta.

Sulla base di questi vari reperti e di queste varie concezioni, Trétiakoff e Bremer in un'encefalite letargica con sindrome parkinsoniana e « catatonia » trovano lesioni bilaterali degenerative del *locus niger* (sono però notati fatti reazionali per quanto modesti anche nel *globus pallidus* e nella protuberanza).

Marinesco attribuisce del pari la letargia e la catalessia osservata nella fase acuta dell'encefalite epidemica a lesioni dei centri sottotalamici, specialmente corpo di Luys, *locus niger* e *locus coeruleus*, mentre il nucleo rosso è relativamente intatto. Anche Marinesco pensa non essere improbabile che il *locus niger* sia un centro simpatico regolatore del tono.

Vi è chi si sente di attribuire la sindrome parkinsoniana dell'encefalite letargica al *globus pallidus* in base alla concezione di R. Hunt, Lewy, Valensi e Shulmann, per quanto con riserve, ciò fanno, considerando l'assenza di tre-

more, di movimenti coreoatetosici e l'esistenza transitoria di uno stato di ipertonia.

Giustificato è questo riferimento in vista dell'assenza di movimenti coreoatetosici perchè questi, secondo l'analisi fatta dall'Hunt delle sindromi dello striato, sarebbero legati a processo distruttivo delle piccole cellule del *neostriatum* e non già delle grandi cellule del *paleostriatum*. Non può essere però argomento capitale l'assenza del tremore perchè la *paralysis agitans sine agitatione* costituisce pur sempre una eccezione, molto rara nelle forme giovanili (v. Willige), e nella casistica dell'Hunt un solo caso è privo di tremore mentre nel l'unico caso, del quale riporta l'importante esame anatomopatologico, esiste il tremore con tutti i caratteri di quello parkinsoniano.

Lhermitte e Cornil in una comunicazione preliminare su di una sindrome parkinsoniana riferiscono di aver riscontrato focolai malacici simmetrici nei segmenti interni dei nuclei lenticolari, e affermano che l'attenzione deve essere rivolta verso i nuclei caudato e lenticolare con i centri a loro subordinati (corpo di Luys, *Locus niger*).

Mingazzini, pur senza negare valore per la genesi dei disturbi amiostatici alle lesioni del *locus niger*, rileva i molteplici reperti rinvenuti nella cuffia del mesencefalo, nel tegmento del ponte e del bulbo, e nella malattia di Parkinson e nel quadro dell'encefalite letargica con componenti parkinsoniani: reperti multipli che spiegano oltre ai fenomeni amiostatici i disturbi di alcuni nervi cranici e taluni fenomeni cerebellari.

In base alle loro ricche e ben documentate osservazioni anatomiche i Vogt hanno trovato come base della *paralysis agitans* alterazioni esclusive del corpo striato comprese sotto la denominazione di *Status disintegrationis*: stato paradismielico — état lacunaire — per necrobiosi, rammollimenti, emorragie — rarefazione della sostanza fondamentale con distruzione di cellule nervose, di elementi di glia senza proliferazione secondaria di nevroglia, di fibre nervose interno alle arterie (*status cribratus e praecribatus*), alle vene, ai linfatici.

I Vogt, distinguendo vari gruppi delle malattie del corpo striato, cercano nella varia architettonica, e specialmente nella mieloarchitettonica, i quadri anatomici corrispondenti ai quadri clinici maggiori, ma riconoscono che gli uni e gli altri potranno essere moltiplicati all'infinito.

Sarà sempre possibile, dal puro e semplice esame anatomico, riconoscere se il portatore del cervello studiato era stato in vita un parkinsoniano? I Vogt vi sono riusciti in un caso. Spielmeyer si mostra molto scettico riguardo a questa possibilità.

Lasciando dunque al tempo di affinare le indagini anatomiche già enormemente progredite in breve volgere di anni, approfittiamo intanto per la Clinica delle cognizioni sui gangli basali e sui sistemi extrapiramidali meglio assodate. Una delle maggiori fra queste è la localizzazione nel corpo striato dei processi che danno luogo al complesso amiostatico di Strumpell, che ritroviamo, con le speciali varianti, nel morbo di Wilson e nella pseudosclerosi di Westphal-Strümpell, nella *dystonia musculorum deformans* e nel Parkinson senile e giovanile, ed ora in queste sindromi parkinsonsimili postencefalitiche.

Ma rispondono quest'ultime in tutto e per tutto alla nota sindrome par

kinsoniana? In gran parte sì. Ma dobbiamo anche notare le sottili varianti semeiotiche e cliniche a costo di moltiplicare, con vantaggio della realtà e a scanso di eccessive semplificazioni teoriche, lo sminuzzamento delle varie forme.

I singoli elementi della sindrome postencefalitica di cui ci occupiamo non stanno fuori della classica sindrome parkinsoniana; ma ne mancano qua e là elementi caratteristici ovvero prevalgono in modo singolare elementi che non sono per lo più altrettanto elevati e frequenti nel Parkinson senile e nel giovanile. Per esempio, la mancanza del tremore caratteristico, assoluta nella mia casistica; l'eccezionale presenza, invece, di un tremore transitorio, minuto, globale delle estremità, non intenzionale, ma occasionato da sforzi o da movimenti passivi; l'esistenza di fenomeni catalettici relativamente frequenti e a volte enormi; la fisonomia alquanto speciale della rigidità che attribuisce agli ammalati atteggiamenti e aspetto di catatonici; la divergenza da quelli della caratteristica sindrome parkinsoniana di alcuni piccoli fenomeni del tono, rispetto all'influenza dei ripetuti movimenti attivi e passivi, fanno alquanto divergere la sindrome che così risulta da quella che siano abituati a individuare come parkinsoniana.

I fenomeni essenziali e costanti della sindrome sono: la rigidità a tipo nettamente extrapiramidale, la povertà dei movimenti e la bradicinesia, la forte limitazione dei movimenti espressivi e di quelli associati. E qui non vi è nulla di speciale, perchè questi sono gli elementi in fondo comuni a quasi tutte le sindromi extrapiramidali riferite a malattie del corpo striato, tanto più che, come Economo afferma e insiste a dimostrare, i movimenti involontari possono mancare perfino nella degenerazione lenticolare progressiva (casi di Sawyer, Stier, H. Deutsch, Lewy).

È dunque realizzata nella nostra sindrome l'espressione più elementare della sindrome amiostatica, la quale secondo Strümpell corrisponde al disturbo di quella speciale funzione che serve al mantenimento di una articolazione in una determinata posizione (funzione posturale di Sherrington), alla sua stabilità e fissazione per il tempo necessario e al rapido rilassamento da questa posizione non appena la rispettiva articolazione debba cambiare positura o eseguire un movimento.

In omaggio a questi concetti Haenel sinteticamente distingue la distribuzione di questi elementi del complesso amiostatico in due grandi forme: la prima con tremore, rigidità, disturbi di favella, riso spastico, demenza, alterazioni del fegato e della cornea (m. di Wilson); la seconda con rigidità, povertà di movimenti, anomala conservazione di posizioni e perseverazione delle membra in un determinato atteggiamento, senza tremore nè demenza, nè pigmentazione corneale (la prognosi di questa seconda forma è meno grave).

I casi di parkinsonismo postencefalitico corrisponderebbero prevalentemente a questa forma, pur portando seco qualche componente della prima, come i disturbi di favella, dipendenti da una limitazione dell'attività espressiva e da una particolare incoordinazione, le quali recano il contrassegno della propria origine striata.

Una grande distinzione si è dunque stabilita nelle varie sindromi striate

tra un gruppo nel quale sono presenti dei movimenti involontari, principalmente a tipo coreoatetosico, e un altro in cui predomina la rigidità.

Dall'Hunt come dai Vogt è stabilito che alla distruzione della funzione del *pallidum* consegue rigidità, a distruzione della funzione dello *striatum* propriamente detto (*putamen* — caudato) movimenti involontari a tipo coreco o atetosico.

La funzione del sistema filogeneticamente e ontogeneticamente più antico, cioè del *pallidum*, sarebbe un'azione inibitrice sui centri sottostriati. Esso rappresenterebbe inoltre il centro delle cinesie primarie involontarie. Le vie sottopallidali non agiscono immediatamente sul neurone periferico, ma si interrompono nei centri ipotalamici e mesencefalici.

Le funzioni dello *striatum* interverrebbero come elementi più delicati coordinatori nella composizione del movimento per via di inibizione sulla funzione del *pallidum* e per via di impulsi positivi, esistendo anche delle cinesie striate.

Le connessioni sono molteplici, e sopratutto bisogna considerare le vie pallido e striopetali che nascono nel talamo e nell'ipotalamo, e le eventuali connessioni che indirettamente, attraverso al talamo, si stabiliscono con la corteccia.

Lhermitte recentemente, inspirandosi ai concetti dell'Hunt e dei Vogt, suddivide le sindromi del corpo striato nei seguenti gruppi:

A) Lesione isolata del *paleostriatum* e del suo sistema: sindrome pallidale: Parkinson giovanile, per processo degenerativo abiotrofico, e secondo R. Hunt anche la paralisi agitante presenile per processo elettivo. Ma l'anatomia patologica della paralisi agitante, come risulta dagli studi dei Vogt e di Trétiakoff, non sembra essere così semplice ed esclusiva.

B) Lesione esclusiva dello *striatum* (lenticolare — caudato): quadri clinicamente dominati dai movimenti coreici e atetosici: *état marbré*, stato dismielinico; corea cronica progressiva dell'Huntington, espressione dell'atrofia degenerativa corticostriata di Marie e Lhermitte, corea acuta.

C) Lesione globale dello *striatum* e del *pallidum*: malattia di Wilson, pseudosclerosi di Westphal-Strümpell, sindrome pseudobulbare senile e presenile di origine striata. Bisognerebbe forse aggiungere in questo gruppo la *Dystonia musculorum deformans* di Oppenheim, compresa da Thomalla nel gruppo della *Dystonia lenticularis*, ma ancora priva di un sicuro reperto anatomopatologico (v. Mendel).

In quest'ultimo gruppo Lhermitte distingue una sindrome striata per lesioni presenili dello *striatum* e del *pallidum*. Il tipo va inserito nel quadro del parkinsonismo. In tale sindrome manca il tremore. E giustamente Lhermitte osserva che se la si vuole integrare nella sindrome parkinsoniana, non si può negarle di essere una forma un po' speciale, la *paralysis agitans sine agitatione*. D'altra parte contrariamente alla classica paralisi agitante questa forma si accompagnerebbe con fenomeni particolari: spasmi di torsione, movimenti atetosici. Non è questo il caso per nessuno dei soggetti da me studiati, i quali non presentano movimenti involontari a tipo di corea, d'atetosi, di torsione.

Ma tutti quelli ai quali ho accennato sono tentativi di sistemazione in un campo nel quale non è ancora perfetta la stessa semeiotica, ed incomplete ancora l'anatomia patologica e la stessa anatomia normale.

Ritornando di fatti alle connessioni degli elementi dello striato e del *pallidum* con altre formazioni, si è già detto che certamente per via di connessioni talamo e ipotalamo striate decorrenti nei campi H_1 e H_2 di Forel, e originanti a loro volta complesse associazioni lenticolo-caudato-pallidali, ricevono impulsi e inibizioni talamiche e verosimilmente indirette corticali. Ma non basta. Kleist ha giustamente insistito su di un altro sistema che in parte deve servire per la conduzione di taluni impulsi afferenti dal sistema cerebellare a quello striato.

Se di fatti esiste un apparecchio tonico-coordinatore, costituito dal cervelletto e dal suo sistema: peduncolo cerebellare superiore-nucleo rosso-fascio, rubrospinale (sistema due volte crociato e nella commessura di Wernekink e in quella di Forel, e quindi per gli effetti omolaterale), vi sono anche degli archi sovrapposti, i cui segmenti anteriori sono i seguenti:

1° peduncolo cerebellare superiore, n. rosso, talamo, corteccia frontale;

2° peduncolo cerebellare superiore, n. rosso, via diretta rubrofrontale; e i seguenti posteriori:

3° cervello frontale, via frontopontina, nuclei del ponte, peduncolo cerebellare medio, nucleo dentato;

4° cervello frontale, via diretta frontorubrale.

Per queste vie e specialmente per la prima, con le successive connessioni talamo-striate e pallidosottostriate è lecito supporre delle comunicazioni del sistema cerebellare con quello del corpo striato.

Per Kleist nei processi sottocorticali i disturbi del tono e della coordinazione sono da riferire a lesioni del primo sistema, i movimenti coreici e atetosici e l'abolizione dei movimenti associati a lesioni del secondo.

Per Kleist ancora l'interruzione dell'ansa lenticolare è quella che rende impossibile l'estrinsecazione degli automatismi e nello stesso tempo priva il nucleo rosso dell'inibizione esercitata dal lenticolare. E poichè il nucleo rosso mediante gli eccitamenti cerebellari che gli arrivano per la via del peduncolo cerebellare superiore è il principale trasmettitore del tono, la conseguenza di questa sospensione è la rigidità muscolare catalettoide.

Se certe parti del caudato e del lenticolare sono lese senza che l'ansa lenticolare sia gravemente alterata, l'abolizione degli automatismi e la rigidità muscolare dovrebbero cedere di fronte ai disturbi della coordinazione e alla mancanza di inibizione nel corso dei movimenti automatici. Si spiegherebbero perciò la corea e l'atetosi che si hanno nelle malattie del *putamen* o del *putamen* e del caudato ed anche nella parziale degenerazione del *globus pallidus*. Quanto più, invece, è presa dal processo l'origine della porzione striofugale dell'ansa *lenticularis* (che ora sappiamo trovarsi prevalentemente nel *globus pallidus*) e l'ansa stessa è interrotta, tanto più dovrebbero rendersi evidenti la limitazione degli automatismi e le manifestazioni toniche.

Rigidità, atetosi e corea apparterrebbero perciò alla sindrome del corpo striato e le differenze dipenderebbero da fini variazioni nella localizzazione del processo e nella distruzione dei vari sistemi.

Il punto più debole in queste recenti rappresentazioni anatomocliniche delle sindromi sottocorticali è sempre la spiegazione del tremore, il quale nella sin-

drone stessa, e specialmente in quella parkinsoniana, può essere presente o mancare (per quanto eccezionalmente).

Alcuni lo considerano strettamente legato ai disturbi del tono. Strümpell pensa che quando il disturbo del sistema statico coglie alternativamente gli agonisti e gli antagonisti si ha il tremore. Per Hunt la stessa degenerazione del sistema pallidale cagiona, come nel Parkinson giovanile, tanto la rigidità quanto il tremore. Non è però affatto spiegato perchè in certi casi si realizzi la *paralysis agitans sine agitatione*.

Il tremore si può avere per lesione del cervelletto, del peduncolo cerebellare superiore, del nucleo rosso, specialmente come tremore intenzionale; inoltre nelle malattie del talamo e del lenticolare, *paralysis agitans*, morbo di Wilson, pseudosclerosi. Benchè lo si riscontri in seguito a focolai di identica localizzazione insieme alle acinesie, alla corea e all'atetosi, è una forma di movimento molto più semplice che i movimenti espressivi e associati e quelli patologici coreici e atetosici. Esso perciò — argomenta Kleist — non può rappresentare una funzione patologicamente alterata dello stesso apparato quanto l'assenza, l'esagerazione e l'incoordinazione degli automatismi. Esso non costituirebbe pertanto un sintomo diretto delle malattie del corpo striato, ma piuttosto un disturbo funzionale dei centri motori della cuffia, e specialmente del nucleo rosso.

Il tremore, che rappresenta un disturbo della tensione muscolare e della distribuzione della tensione fra i vari muscoli, può dunque dipendere da malattie del cervelletto, del talamo e del lenticolare e da interruzioni di vie che dal talamo e dal lenticolare si recano ai centri motori della cuffia.

È un'interpretazione fisiologica molto razionale, ma a prescindere dal tremore intenzionale, dovuto a vero disturbo del cervelletto, non sono con questa interpretazione abbastanza spiegate le differenze fra i vari tipi di tremore che semeioticamente si distinguono, p. es., fra pseudosclerosi e morbo di Parkinson.

Il tremore invece, secondo i Vogt, appartiene agli effetti della distruzione di elementi dello striato, come la corea e l'atetosi. Ed essi tentano di trovare una ragione anatomica per spiegare la presenza o l'assenza del tremore nella stessa sindrome che corrisponde allo *status disintegrationis*: il tremore sarebbe espressione di lesioni dello striato più lievi, la corea e l'atetosi di più gravi. Ammettono anche che in casi di necrosi totale ad andamento tumultuario la precoce scomparsa del pallidum conduca a irrigidimento senza tremore; così in un caso di Economo. Perciò nella *paralysis agitans sine agitatione* la prevalente sofferenza del pallidum rapidamente istituitasi preverrebbe la comparsa del tremore.

Da un esame dei molti fatti osservati e delle molte ipotesi e della complessità delle questioni anatomofisiologiche riguardanti i sistemi del corpo striato apparisce come sia prematuro e forse troppo schematico assegnare al disturbo di una sola formazione come il *globus pallidus* o il *locus niger* la causa della sindrome parkinsonsimile postencefalitica; anche se taluni reperti anatomici sembrerebbero appoggiare queste semplificazioni.

Tra i nostri si sono veduti alcuni casi che presentano fenomeni dovuti a cause irritative di centri pontobulbari (p. es., i continui spasmi del facciale ac-

compagnati da altri fatti irritativi del trigemino) onde il possibile debordare del processo dai confini del sistema dello striato.

Si è veduto inoltre che certi fenomeni sono ora presenti, ora assenti. Tali la catalessia e la retropulsione: quest'ultima si presenta a volte anche là dove la rigidità non è di grado elevatissimo. Benchè per le esposte ragioni anatomiche non siano da ritenersi fenomeni cerebellari nel senso ordinario della parola, non possiamo d'altra parte non considerare la loro possibile dipendenza da disturbi del sistema afferente che per la cuffia, il talamo e le vie talamo-lenticolari porta verosimilmente sensazioni e impulsi di origine cerebellare allo stesso lenticolare.

E se vediamo nelle prime osservazioni anatomiche di queste forme elencati processi degenerativi ora del *globus pallidus* ora del *locus niger,* si deve tener presente che il sistema del corpo striato è costituito da un centro motore fondamentale, il *globus pallidus,* ma anche da tutti gli altri centri con i quali è connesso in condizione di dipendenza o di dominio, e da tutte le vie che lo connettono da una parte con lo striatum e col talamo, dall'altra con i centri motori ipotalamici e mesencefalici.

La particolare infezione che ha dato luogo all'encefalite epidemica ha mostrato delle sedi di predilezione, ma anche una spiccata tendenza alla diffusione su vari centri, in alto e in basso, onde nella fase acuta svariatissime manifestazioni e combinazioni di sintomi.

Anche nei suoi esiti ha dato luogo a manifestazioni che possono venire raggruppate almeno in due categorie d'aspetto diverso: una *encephalitis* in termine lato *choreatica,* dominata dalla presenza di movimenti involontari, e questo parkinsonismo dominato dalla rigidità e dalla limitazione dei movimenti. Per quanto riguarda gli elementi essenziali di quest'ultima sindrome, notevolmente costanti e uniformi, siamo indotti a pensare a disturbi della funzione del *globus pallidus,* ma per le variazioni del quadro nei vari casi e in rapporto agli elementi accessori occorre pensare a variazioni di intensità e di qualità del processo nelle stesse sedi e alla varia diffusione del processo stesso ad altre parti del sistema afferente e di quello efferente.

Comunque, resta ben fissata una sindrome extrapiramidale, a origine infettiva, con le sue varianti; materiale sicuro per i futuri raffronti tra fatti clinici e fatti anatomici.

Sarà poi la sindrome attuale dovuta a lesioni definitive o progressive degli elementi, o almeno in parte a cause transitorie? Lo studio dell'ulteriore evoluzione potrà darci una risposta a questa domanda, che è strettamente legata alla prognosi, ancora *sub judice,* di queste forme.

Se ancora ve ne fosse bisogno, abbiamo intanto una nuova prova dell'elettività d'azione di certi veleni e di certi virus per i grossi gangli basali e per le formazioni ad essi connesse. Alla bulbocarpina (v. Economo), all'ossido di carbonio, al manganese, all'ipotetica epatotossina o all'ipotetico tossico intestinale della malattia di Wilson va ora aggiunta in questa categoria la tossina dell'encefalite letargica, che per varie ragioni cliniche e specialmente per l'andamento della malattia sembra essere ancora presente nell'organismo degli infermi.

RIASSUNTO.

Casistica di 10 soggetti giovani (fra i 13 e 39 anni): 6 maschi e 4 femmine, provenienti da punti diversi della provincia di Cagliari. 9 hanno sofferto l'encefalite epidemica dell'inverno 1919-1920, 1 nell'inverno 1918-1919. Sembra che in almeno 6 fra i 10 soggetti l'episodio iniziale abbia rivestito la comune forma oculo letargica. Trattasi generalmente di casi « intervallari », cioè fra l'episodio acuto e l'insorgenza dei disturbi appartenenti all'attuale sindrome è intercorso un periodo di relativo benessere.

Non si riscontrano paralisi grossolane, ma appena qualche lieve paresi del V e del VII.

Sono fenomeni predominanti la rigidità muscolare extrapiramidale, la bradicinesia, la povertà dei movimenti volontari. Esiste spesso manifesta opposizione fra l'inceppo dei movimenti lenti, precisi, intenzionali e la corretta scioltezza di quelli rapidi e semiautomatici. La bradibasia, la bradicinesia e la bra diteleocinesia sono in buona parte indipendenti dalla rigidità.

Non esiste una decisa influenza della ripetizione dei movimenti attivi e di quelli passivi sulle condizioni del tono, nè secondo il tipo della sindrome di Parkinson, nè secondo il tipo della pseudosclerosi. Si notano piuttosto incostanti e saltuarie resistenze; si può talvolta accertare una esagerata reazione degli antagonisti. Il fenomeno patologico consiste in questa esagerazione perchè la semplice sproporzione tra la forza statica e quella dinamica è fenomeno normale.

In quasi tutti i malati esistono atteggiamenti catatonici, cioè la tendenza a mantenere le posizioni attivamente assunte; solo in alcuni catalessia, fino al grado della flexibilitas cerea, cioè tendenza a mantenere le posizioni passivamente ricevute. Tale catalessia semeioticamente non si identifica con quella cerebellare.

Non si trovano atassie, ma frequenti la retropulsione e la pseudoadiadococinesia. I movimenti associati sono quasi interamente aboliti; limitatissimi quelli espressivi.

Mancano movimenti coreici e atetosici. Tra i rari fenomeni di eccitamento si annoverano: movimenti involontari della mandibola, contrazioni muscolari continue nel campo dei facciali inferiori, accenno a tentennamento del tronco.

Manca sempre il tipico tremore parkinsoniano. O assenza di ogni tremore o presenza di un tremore a brevi accessi transitori occasionati da movimenti intenzionali, ma anche da posizioni passive, o esenti da ogni causa apprezzabile, a oscillazioni brevi e rapide. Frequente il tremore della lingua.

Linguaggio monotono, senza pause, a volte propulsivo; somiglia a quello della malattia di Wilson. In qualche caso estrema riduzione dell'uso del linguaggio. Accenni rari a riso e a pianto spastico.

Unico reperto a carico della sensibilità obbiettiva è una striscia di ipoestesia superficiale nel campo del 10° nervo dorsale di un lato, in un solo caso. In due ammalati violenti dolori cervico-dorsali e dorso-addominali, continui, a tipo nevralgico.

Scarsi i rilievi riguardanti i riflessi.

Costante la scialorrea, dovuta forse a irritazione di centri simpatici diencefalici. In due casi aspetto untuoso della faccia per ipersecrezione sebacea.

Gli ammalati sono generalmente insonni; ma in un sol caso ha luogo la vera inversione del ritmo del sonno e della veglia con agitazione notturna. Qualche volta, nel progresso della malattia si sono stabiliti brevi accessi di letargia.

Il liquido cerebrospinale è sempre normale.

Il riflesso oculocardiaco il più spesso esagerato, e certi modi di reazione alle sostanze simpaticotrope e autonomotrope depongono per una prevalenza del sistema vaghico nell'equilibrio endocrinosimpatico.

I più certi fenomeni psichici anormali son quelli riguardanti l'affettività. Talora tendenze depressive; tentativo di suicidio in un caso. La particolare deficienza di attività volontaria, la impressionante lentezza dei movimenti, aggravata dalla braditeleocinesia, ecc., fanno supporre che in certi casi debbano intervenire come determinanti della sindrome anche cause psichiche; ma queste sono molto difficilmente dimostrabili e scindibili dalle cause meccaniche; che però indubbiamente prevalgono. Il termine di catatonia a volte impiegato a proposito di queste sindromi non deve ingenerare confusione; esso ha il solo ufficio di esprimere una condizione motoria, e non psichica.

Tra i fenomeni generali sono da menzionare come i soli patologici: la splenomegalia di tre soggetti, antichi malarici: delle crisi intestinali; aritmie del polso in un caso; considerevole linfocitosi e basso valore globulare.

Il decorso della malattia se pure lentissimo e trattenuto da arresti e da brevi regressioni, è generalmente progressivo. Il gruppo di questi 10 casi (o di 9 almeno fra i 10) apparterrebbe perciò alla forma progressiva della classificazione di P. Marie. Non si può accettare l'opinione di coloro i quali hanno attribuito un indizio di progressività soltanto alla comparsa del tipico tremore parkinsoniano.

Tutte le cure impiegate (tentativi sieroterapici, cure ricostituenti, ecc.) non hanno apportato risultati benefici. Le iniezioni endovenose di cacodilato di sodio ad altissime dosi non hanno dato luogo, se non in modo del tutto transitorio, al miglioramento da altri vantato. Per compenso, non si è dovuto lamentare inconveniente alcuno.

La sindrome risultante dalla descritta sintomatologia non è totalmente identificabile con la classica e completa sindrome di Parkinson. Stando alla casistica raccolta nella Clinica neuropatologica di Cagliari presenta maggiori affinità con la *Paralysis agitans sine agitatione*, la quale a sua volta costituisce una varietà piuttosto eccezionale della sindrome parkinsoniana.

Data la mancanza di tremore tipico, la prevalenza di alcuni segni e certi modi di associazione dei vari elementi della sindrome, è preferibile attenersi alla denominazione di Parkinsonismo postencefalitico.

In base alle recenti conoscenze sulle sindromi del corpo striato e sulla fisiopatologia dei grossi gangli basali del cervello, bisognerebbe attribuire gli elementi clinici più essenziali a disturbi del *globus pallidus*. Ma è forse eccessivo riportare una così complessa serie di fenomeni a malattia di una sola formazione, sia essa il *globus pallidus* o il *locus niger*, che spesso è riscontrato in preda ad alterazioni nel morbo di Parkinson.

Oltre a ciò nei casi studiati si è portati ad ammettere anche probabili disturbi delle vie che connettono il sistema cerebellare col corpo striato indirettamente, attraverso connessioni rubrotalamiche e talamostriate. E ciò di fronte all'esistenza di fenomeni, i quali se non sono sicuramente dovuti a lesioni dirette dei nuclei e dei peduncoli cerebellari, non sono però neppure sicuramente appartenenti alla sintomatologia del pallidum e dello striatum.

L'infezione encefalitica, dimostrando una speciale elettività d'azione sui gangli basali del cervello, ha arricchito la patologia del sistema motorio extrapiramidale di una sindrome, la quale, per quanto somigliante ad altre già note, va sottoposta a un'accurata analisi semeiologica nelle varie tappe della sua evoluzione; onde sia pronto un sicuro materiale clinico per i raffronti con i reperti anatomici.

Cagliari, 15 giugno 1921.

BIBLIOGRAFIA.

ABRUZZETTI. *Sindrome cronica dell'encefalite letargica e parkinsonismo striopallidale.* Comunicazione all'Ospedale Civile di Venezia, 3 aprile 1921.

AGOSTINI. *Su quattro casi di sindrome parkinsoniana consecutiva all'encefalite letargica.* Accademia medico-chirurgica di Perugia, 20 dicembre 1920.

ASCHAFFENBURG. Handbuch der Psychiatrie. Allg. Teil, III Abt.

BABINSKI et JARKOWSKI. *Étude de la raideur musculaire dans un cas de syndrôme parkinsonnien consécutif à une encéphalite léthargique. Réaction des antagonistes.* Revue Neurologique, 1920, fasc. 6.

BICHOWSKI. *Über den Verlauf und die Prognose der Encephalitis lethargica.* Neurologisches Centralblatt, Bd. 40, Ergänzungsheft, 1921.

BLEULER. *Dementia praecox.* Handbuch der Psychiatrie, Deuticke, 1911, spez. Teil, 4 Abteil., 1 Halfte.

BOND. *Epidemic Encephalitis and katatonic Symptoms.* The American Journal of Insanity, vol. LXXVI, n. 3, 1920.

BOUTTIER. *A propos du réflexe oculocardiaque et oculovasomoteur dans l'encéphalite épidemique.* Revue Neurologique, 1920, fasc. 7.

CIARLA. *Sono i corpi di Lewy caratteristici della paralisi agitante?* Rivista sperimentale di Freniatria, 1915, vol. 41.

CLAUDE. *Forme myotonique de l'encéphalite épidemique.* Société médicale des Hôpitaux de Paris, 27 janvier 1920.

CLAUDE. *Syndrôme striopallidal à étapes successives et à rechutes dans l'encéphalite épidémique.* Revue Neurologique, 1921, fasc. 3.

D'ANTONA. *Contributo alla sintomatologia dell'encefalite epidemica.* Annali di Nevrologia, anno XXXVIII, 1921, fasc. 1-2.

DÉJERINE. *Séméiologie des affections du système nerveux.*

DE LISI. *Sulla degenerazione lenticolare progressiva (malattia del Wilson).* Rivista di Patologia nervosa e mentale, 1914.

DEUTSCH. *Ein Fall symmetrischer Erweichung in Streifenhügel und Linsenkern.* Jahr. f. Psych. und Neurol., 37, 1917.

DUBOURG. *Encéphalite épidémique avec syndrôme pseudoparkinsonien chez un enfant de 13 ans.* Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux, n. 11, 1920.

ECONOMO. *Wilsons Krankheit und das Syndrôme du corps strié.* Zeitschrift f. die ges. Neurol. und Psychiatrie, 43, 1918.

ECONOMO und SCHILDER. *Über eine der Pseudosklerose nahestehende Erkrankung des Präseniums.* Zeitschr. f. die ges. Neurol. und Psychiatrie, 55, 1920.

FORSTER. *Paralysis agitans.* Klinisch. Teil in Lewandowsky, Handbuch der Neurologie. Bd. III.

FRAGNITO. *Sull'encefalite letargica.* Comunicazione alla R. Accademia dei Fisiocritici di Siena, gennaio 1920.

FRÄNKEL. *Über die psychiatrische Bedeutung der Erkrankung der subkortikalen Ganglien.* Zeitsch. f. die ges. Neurol. und Psych. Refer. Bd. 23, H. 4.

FUMAROLA e MINGAZZINI. *Contributo clinico e sperimentale allo studio del riflesso oculocardiaco.* Policlinico, Sez. Medica, 1917, fasc. 10.

GABBI. *Il riflesso oculocardiaco o fenomeno di Dagnini nell'encefalite epidemica.* Giornale di Clinica medica, marzo 1920, anno I, fasc. III.

GASBARRINI e SALA. *Osservazioni e considerazioni sulla cosiddetta encefalite letargica con particolare riguardo ad alcuni postumi.* Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Pavia, 1920.

GERSTMANN und SCHILDER. *Zur Kenntnis pseudosklerose-ähnlicher Krankheitstypen.* Zeitsch. f. die ges. Neurol. u. Psych., 54, 1920.

GERSTMANN und SCHILDER. *Zur Kenntnis der Bewegungsstörungen der Pseudosklerose.* Zeitsch. f. die ges. Neurol. u. Psych., 56, 1920.

GERSTMANN und SCHILDER. *Eigenartige Form extrapyramidaler Motilitätsstörungen.* Zeitsch. f. die ges. Neurol. u. Psych., 58, 1920.

GERSTMANN und SCHILDER. *Eine eigenartige Typus motorischer Reizerscheinungen.* Zeitsch. f. die ges. Neurol. u. Psych., 58, 1920.

HAENEL. *Zur Klinik der extrapyramidalen Bewegungsstörungen.* Neurologisches Centralblatt, 1920, n. 21

HUNT. *Progressive Atrophy of the Globus pallidus (primary atrophy of the pallidal system).* Brain, 1917, vol. XL, p. I.

KLEIST. *Zur Auffassung der subkortikalen Bewegungsstörungen (Chorea, Athetose, Bewegungsausfall, Starre, Zittern).*

LHERMITTE. *L'encéphalite épidémique.* Gazette des Hôpitaux, 1921, n. 3.

LHERMITTE. *Les syndrômes anatomo-cliniques du corps strié.* Annales de médecine, 1920, t. VIII, n. 2.

LHERMITTE et CORNIL. *Syndrôme parkinsonien paraissant à début brusque; origine encéphalitique probable.* Revue Neurologique, fasc. 2, 1921.

LHERMITTE et CORNIL. *Un cas de syndrôme parkinsonien: lacunes symétriques dans le globus pallidus.* Revue Neurologique, fasc. 2, 1921.

LHERMITTE et CORNIL. *Syndrôme strié à double expression symptomatique, pseudobulbaire et parkinsonienne.* Revue Neurologique, 1921, fasc. 3.

LEVY-VALENSI et SCHULMANN. *Éléments des types parkinsonien et pseudobulbaire au cours de l'évolution d'une encéphalite léthargique. Rire et pleurer spasmodiques (localisation pallidale).* Revue Neurologique, 1920, fasc. 12.

LEWY. *Paralysis agitans.* Pathologische Anatomie in Lewandowsky, Handbuch der Neurologie, Bd. III.

LEWY. *Die Grundlagen des Koordinationsmechanismus einfacher Willkurbewegungen.* Zeitsch. f. die ges. Neurol. und Psych., 58, 1920.

LITVAK. *Le réflexe oculocardiaque dans l'encéphalite épidémique.* La Presse médicale, 1920, n. 13.

MARIE et LEWY. *Les syndrômes excitomoteurs de l'encéphalite épidémique.* Revue Neurologique, 1920, n. 6.

MARINESCO. *Contribution à l'étude des formes cliniques de l'encéphalite épidémique.* Revue Neurologique, 1921, n. 1.

MEDEA. *Di alcune forme atipiche dell'encefalite epidemica*

MEDEA. *L'encefalite epidemica e la malattia di Parkinson.* Atti della Società Lombarda di Scienze mediche e biologiche, 1920, fasc. 5 e 6.

MEDEA. *La prognosi di taluni esiti dell'encefalite epidemica.* Il Pensiero medico, nov. 1920.

MENDEL. *Torsionsdystonie (Dystonia musculorum deformans, Torsionsspasmus).* Monatschrift f. Psychiatrie und Neurologie, Bd. XLVI, H. 6, 1919.

MEIGE *Deux séquelles encéphalitiques juxtaposées chez un même sujet: secousses myocloniques à droite, tremblement parkinsonien à gauche.* Revue Neurologique, 1920, fasc. 12.

MINGAZZINI. *Anatomia clinica dei centri nervosi.*

MINGAZZINI. *Klinischer und anatomopathologischer Beitrag zum Studium der Encephalitis epidemica (lethargica).* Zeitsch. f. die ges. Neurol. und Psych., Bd. LXIII, 1921.

MÜLLER. *Das vegetative Nervensystem.* Springer, 1920.

PALLANI *Contributo clinico allo studio dei postumi dell'encefalite letargica.* Rivista ital. di Neuropatol. psich. elettroter., 1920, fasc. 6.

POPPER *Striäre Symptome bei Grippe-Encephalitis.* Neurol. Centralblatt, Bd. 40, Ergänzungsheft, 1921.

PORRU. *La terapia arsenicale nel morbo di Parkinson.* Policlinico, Sez. pratica, 1920.

RAVENNA. *Contributo alla diagnosi delle forme atipiche di encefalite epidemica.* Giornale di Clinica medica, 1921, anno II, fasc. 5.

RODRIGUEZ. *Sur le traitement des syndrômes parkinsoniens postencéphalitiques par le cacodylate de soude.* Revue Neurologique, 1921, n. 1.

ROSSI. *Note cliniche sull'encefalite epidemica.* Policlinico, Sezione pratica, fasc. 10, 1921.

ROUBIER et RICHARD. *Syndrôme parkinsonien au cours d'une encéphalite léthargique.* Société médicale des Hôpitaux de Lyon. Lyon Médical, 1920.

V. SARBO. *Ein Fall von diagnostizierter und durch die Sektion bestätigter Encephalitis der Linsenkern.* Neurolog. Centralblatt, 1920, Ergänzungsheft, 1921.

SICARD. *Maladie de Parkinson.* Revue Neurologique, 1914.

SICARD et PARAF. *Parkinsonnisme et Parkinson, reliquats d'encéphalite épidémique.* Revue Neurologique, 1920, fasc. 5.

SÖDERBERGH. *Eine semeiologische Studie über extrapyramidale Erkrankungen.* Nord. Arkiv f. innere Med., 51, 1918.

SOUQUES. *Note sur le facies et sur la force de résistance dans la Paralysie agitante.* Revue Neurologique, 1920, fasc. 4.

SOUQUES. *Un cas de maladie de Parkinson consécutive à l'encéphalite léthargique; rôle des émotions vives dans cette maladie.* Revue Neurologique, fasc. 5, 1920.

SOUQUES. *Des syndrômes parkinsoniens consécutifs à l'encéphalite dite léthargique ou épidémique.* Revue Neurologique, 1921, fasc. 2.

SOUQUES-MOREAU-PICHON. *Deux cas de Paralysie agitante consécutifs à l'encéphalite léthargique.* Revue Neurologique, 1920, fasc. 6.

STERN. *Über das «Salbengesicht» bei epidemischer Encephalitis.* Neurol. Centralblatt, Bd. 40, Ergänzungsheft, 1921.

STRÜMPELL. *Zur Kenntnis der Pseudosklerose, der Wilsonschen Krankheit und verwandter Krankheitzustande (der amyostatische Symptomenkomplex).* Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde, Bd. 54, H. 4, 1915.

STRÜMPELL. *Die myostatische Innervation und ihre Störungen.* Neurol. Centralblatt, 1920. H. I.

THOMALLA. *Ein Fall von Torsionspasmus mit Sektionbefund und seine Beziehungen zur Athétose double; Wilsonschen Krankheit und Pseudosklerose.* Zeitschr. f. die ges. Neurol. und Psych., Bd. 41, H. 4-5, 1918.

TINEL. *Syndrômes parkinsoniens par lésions en foyer du mésocephale.* Revue Neurologique, 1920, fasc. 7.

TINEL. Idem. Revue Neurologique, 1920, fasc. 9.

TRÉTIAKOFF. *Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du Locus niger de Sömmering. etc.* Thèse de Paris, 1919.

TRÉTIAKOFF et BREMER. *Encéphalite léthargique avec syndrôme parkinsonnien et catatonie. Rechute tardive. Vérification anatomique.* Revue Neurologique, 1920, fasc. 7.

VERGER et ANGLADE. *Syndrôme d'encéphalomyelite infectieuse à début pseudoparkinsonien.* Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux, 1920, n. 5.

VERGER et HESNARD. *Un cas de stupeur épidémique.* Société de Médecine et Chirurgie de Bordeaux, 1920.

VOGT C. u. O. *Zur Lehre der Erkrankungen des striären Systems.* Journal f. Psychol. u. Neurol., Bd. 25, 1920.

WILLIGE. *Über Paralysis agitans im jugendlichen Alter.* Zeitsch. f. die ges. Neurol. u. Psich., IV, 1911.

WILSON. *Epidemic encephalitis.* Lancet, juli 1918.

WILSON. *Symptomatic Paralysis agitans following Encephalitis lethargica.* Royal Society of Medicine of London, 1920. Lancet, 1920.

ZALLA. *I disturbi del sonno postumi di encefalite epidemica.* Rivista di Patologia nervosa e mentale, 1921, fasc. 11-12, vol. XXV.

II.

R. ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DI ROMA
diretto dal prof. VITTORIO ASCOLI

La cinconina nella cura della malaria

per il dott. SILVESTRO SILVESTRI, assistente.

La difficoltà di un largo approvvigionamento della chinina, difficoltà che si era, col prolungarsi della guerra, sempre più aggravata, il bisogno di avere a disposizione ingenti quantità di alcaloide necessario per profilassare le truppe combattenti in zone malariche e curare i numerosi malarici, hanno fatto risorgere l'antica questione se potevano gli alcaloidi secondari della china essere usati nella cura della malaria.

Le cortecce della china contengono principalmente *chinina* e *cinconina* e inoltre *chinidina* isomera alla *chinina* e *cinconidina* isomera alla *cinconina*, oltre a numerosi altri alcaloidi.

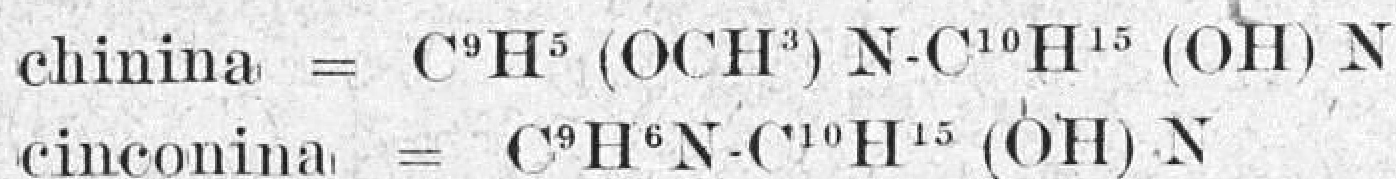
La quantità complessiva degli alcaloidi contenuta nelle cortecce varia a seconda delle specie e a seconda delle condizioni climatiche e culturali, ad ogni modo la media è del 5 % e può arrivare anche all'11 %.

Oltre gli alcaloidi, le cortecce di china contengono un glicoside, la chinovina, acido tannico e acido chinico e abbondante ossalato di calcio.

La cinconina rappresenta l'alcaloide che si trova in maggiore quantità nelle cortecce di china, e specialmente nella *cinchona grigia*, la cinconina si trova in una percentuale molto più alta che la chinina e tutti gli altri alcaloidi.

La molecola della chinina sembra risultare di un nucleo chinolinico congiunto con un nucleo piridinico per mezzo del gruppo CH (OH). La cinconina ha la stessa struttura della chinina, solo manca nel nucleo chinolinico il gruppo metossile.

Le due formule si possono così rappresentare:



$$\text{chinina} = C^9H^5\,(OCH^3)\,N\text{-}C^{10}H^{15}\,(OH)\,N$$
$$\text{cinconina} = C^9H^6N\text{-}C^{10}H^{15}\,(OH)\,N$$

Si sono fatti molti tentativi per poter attaccare alla cinconina questo gruppo metossile ed ottenere la chinina, ma tutti i tentativi non hanno portato a nessun risultato.

La chinina devia il piano della luce polarizzata a sinistra, la cinconina a destra. Le soluzioni di chinina dànno con acido solforico diluito fluorescenza azzurra: con acqua di cloro e ammoniaca una bella colorazione verde-smeraldo, mentre queste reazioni non sono date dalla soluzione di cinconina.

La chinina è solubile nell'ammoniaca e nell'etere, la cinconina è in questi due solventi pochissimo solubile, ed è appunto sulla poco solubilità della cinconina nell'ammoniaca che si fonda il saggio di Kerner per determinare il grado di purezza dei sali di chinina.

La cinconina forma con gli acidi sali analoghi ai sali di chinina, ma più solubili di questi nell'acqua e nell'alcool. Col ferrocianuro di potassio i sali di cinconina dànno un precipitato bianco-giallastro polverulento, solubile a caldo, e con il raffreddamento cristallizza in cristalli appiattiti, cuneiformi, di colorito giallo-oro.

***

Nel 1821 Chemel e Double studiarono comparativamente l'azione terapeutica del solfato di chinina e del solfato di cinconina nell'infezione palustre e conclusero che anche il solfato di cinconina guarisce le febbri intermittenti, però sono necessarie dosi più alte, e l'azione della cinconina è meno rapida di quella della chinina.

Nel 1825 Bailly esperimentò la cinconina in 16 casi di febbre terzana ed in 9 casi di febbre quotidiana; dei 16 casi di terzana in 7 si rinnovò l'accesso fin dalla prima dose, negli altri casi furono necessarie somministrazioni ripetute da tre a quattordici giorni, e notò parecchie recidive, sebbene la somministrazione fosse stata continuata durante più giorni. Per vincere le 9 quotidiane furono necessarie somministrazioni ripetute da due a sette giorni.

Nello stesso anno Bleynie invece concludeva che i due sali avevano lo stesso valore terapeutico, e che anzi il solfato di cinconina era da preferire perchè presentava azioni secondarie meno fastidiose.

Anche Pothier, Petroz, Niewenhuis, Halle, conclusero che il solfato di cinconina poteva sostituire quello di chinina; nel 1836 Marianini pure pubblicò 37 casi in cui con buon successo aveva usato il solfato di cinconina. Girault, pur riconoscendo l'efficace azione terapeutica della cinconina, fece però delle riserve per le forme perniciose. Pepper in Transilvania, su 15 casi, in 11 con una prima dose impedì il nuovo accesso, in due casi l'accesso febbrile non si ripetè dopo la seconda dose, in due casi, malgrado le dosi ripetute, ebbe recidive. Walm nel 1855 esperimentò il solfato di cinconina nell'Ospedale di Churbell in Algeria e pubblicò due memorie sulla azione della cinconina. Egli notò talvolta dopo la somministrazione di questo sale cefalee abbastanza intense, ne rilevò però la specifica azione terapeutica.

Dalle sue esperienze Briquet nel 1855 concludeva che il solfato di cinconina poteva rendere gli stessi servizi del solfato di chinina e nella pratica lo sostituiva addirittura. Nei casi da lui curati la febbre di solito cessava dopo la prima somministrazione, di rado insorgeva un secondo accesso, in nessun caso un terzo. Egli dava dosi di un terzo superiori a quelle di chinina.

Un notevole contributo, con numerose osservazioni, sebbene non sempre dettagliate, portò nel 1856 Hudellet, medico dell'Ospedale di Bourg. Egli in 507 casi di febbri periodiche trattate con 30-40 centgr. di solfato di cinconina, somministrati frazionatamente in tre volte, durante l'apiressia, il più delle volte non vide tornare il secondo accesso, raramente il terzo.

Nello stesso anno (1856) Laveran pubblicò i risultati dei suoi esperimenti fatti per cinque anni a Blidah comparando i casi trattati sia col solfato di cinconina, sia col solfato di chinina, sia con la semplice aspettazione. Egli

desumeva dalle sue esperienze le conclusioni dalla media degli accessi osservati nei singoli casi di ciascuna serie di esperimenti. Dalle sue esperienze Laveran concludeva che il solfato di cinconina dà risultati inferiori a quelli ottenuti col solfato di chinina, che quindi il solfato di chinina è indispensabile per combattere accessi malarici gravi. Trovò però consigliabile il solfato di cinconina nelle forme recidivanti.

In una memoria sulla cura della febbre intermittente per mezzo del solfato di cinconina indirizzata al Direttore dell'Assistenza pubblica di Francia, nel 1860, da Montard Martin, il Montard riconosceva alla cinconina azione specifica, ma varia, e concludeva che il solfato di cinconina può essere usato specialmente per completare la cura cominciata con una o due dosi di solfato di chinina.

L'efficacia terapeutica della cinconina fu riconosciuta da Dougal che nel 1873 la sperimentò in 34 malarici, e nel 1880 da Bourru che però a parità di dose riscontrò nella cinconina una azione più debole di quella esplicata da una eguale dose di chinino.

Nel 1902 F. Pagano e M. Giorgi curarono col solfato di cinconina tre terzane primaverili semplici recidive, tre terzane primaverili doppie, di cui una primitiva, e una quartana semplice. Un grammo di cinconina, dato poche ore prima o durante l'accesso febbrile, avrebbe secondo questi AA. impedito il ripetersi dell'accesso.

Mariani nel 1904 studiando l'azione antiperiodica degli alcaloidi secondari della china sperimentò in 14 casi: cinque di terzana primaverile primitiva, due di terzana primaverile recidiva, due di terzana maligna primitiva, cinque di terzana maligna recidiva, Le dosi somministrate sono state da gr. 1 a gr. 1,50 al giorno, per più giorni di seguito.

Egli riconobbe l'efficacia terapeutica della cinconina, e per quanto riguarda le recidive notò lo stesso comportamento conosciuto per la chinina. La somministrazione quotidiana di dosi abbastanza alte (gr. 2 a 3) anche per molti giorni di seguito non fu quasi mai accompagnata da disturbi di entità apprezzabile. Mancò sempre costantemente qualsiasi sintomo di perturbata funzionalità dei centri nervosi e motori; nè si verificò mai alcun perturbamento a carico del sistema circolatorio. Anche riguardo all'età il Mariani non notò speciali controindicazioni: un bambino di 10 mesi tollerò benissimo la cinconina a dosi quotidiane di mezzo grammo. Il Mariani notò un reale e indiscutibile beneficio nell'uso della cinconina in sostituzione della china in un caso di intolleranza per la chinina.

« Si trattava di un bambino, affetto da terzana estiva, ostinatamente recidivante. L'anno precedente ricoverato all'ospedale per malaria, presentò amaurosi da chinino e nevrite del nervo peroniero destro. Ritornato nel luglio dell'anno successivo con infezione malarica recidiva, dopo somministrazione di euchinina ebbe dapprima orticaria e poi in seguito a tre iniezioni di chinina presentò una paresi (tipo peroniero) e forti dolori a carico dei tronchi nervosi degli arti inferiori che si accentuavano anche per piccole dosi di chinina. Con la cinconina detti disturbi non solo non si accentuarono, ma progressivamente si attenuarono fino alla guarigione, e l'infermo non presentò nessun segno di intolleranza ».

Da questo caso, che in verità si può prestare a qualche critica, il Mariani deduce la convenienza di ricorrere agli alcaloidi secondari della china nei soggetti malarici con speciale idiosincrasia per la chinina.

Dopo questo lavoro del Mariani non conosciamo fino a questi ultimi anni altri tentativi terapeutici fatti con la cinconina, ed anzi nei vari trattati di terapia non si parla della cinconina, o se ne parla come di un prodotto dall'azione incerta e spesso dannosa. I saggi di purezza della chinina sono infatti rivolti a rivelare le tracce di cinconina che potessero essere mescolate alla chinina.

Nel 1917 Rogers studiò comparativamente nei conigli la tossicità del cloridrato e bromidrato di chinina e di cinconina e trovò che i sali di cinconina sono molto meno tossici di quelli di chinina, mentre sono più solubili e consigliò di tentarne l'applicazione terapeutica.

Mac Gilchrist nel 1915 trovò che il solfato di cinconina dato *per os* è più efficace contro la malaria del solfato di chinina, non riesce irritante per la mucosa gastro-intestinale.

Rogers nel 1918 studiò comparativamente i sali di chinina e cinconina somministrati sia per via endovenosa, che sottocutanea ed intramuscolare, e trovò che i sali di cinconina per via intramuscolare e sottocutanea riescono quasi indolori, sono rapidamente assorbiti e compaiono rapidamente nelle urine.

In rapporto a queste sue osservazioni Rogers considerò i sali di cinconina più adatti che quelli di chinina ad essere somministrati per via endomuscolare. Infatti pure i più solubili fra i sali di chinina precipitano nei muscoli, e nel punto dell'iniezione, anche dopo parecchi giorni, si può ritrovare buona parte della dose iniettata.

Rogers prese tre paia di conigli, di peso approssimativamente eguale, e iniettò in tre sali di chinina, in tre sali di cinconina, poi uccise due conigli dopo 12 ore, due dopo 24 ore e due dopo 72 ore.

Nei conigli uccisi determinò con tecnica esatta la quantità di alcaloide che residuava nel punto dell'iniezione e la quantità che era stata assorbita nei vari tessuti (cervello, fegato, reni, milza, capsule surrenali, ecc.). Dei due conigli uccisi 12 ore dopo l'iniezione in quelli iniettati con chinina, dell'alcaloide somministrato si ritrovarono negli organi 30 mmg. e 80 mmg. nel punto dell'iniezione; invece in quelli trattati con cinconina 88 mmg. negli organi e 40 nel punto nell'iniezione. Dei conigli uccisi dopo 24 ore nell'animale chininizzato si trovarono nel punto dell'iniezione 65 mmg. e 26 mmg. negli organi; in quelli cinconinizzati 30 mmg. nel luogo dell'iniezione e 65 mmg. negli organi. Alla fine delle 72 ore negli organi si trovarono solo mmg. 2 di cinconina ed 8 di chinina, mentre nel muscolo rimaneva ancora nell'animale chininizzato 28 mmg. di chinina, e 10 mmg. nell'altro cinconinizzato.

L'esame istologico dei punti di iniezone avrebbe dimostrato, secondo Rogers, segni di necrosi nel caso della chinina, nulla con la cinconina.

Ho cercato anche di studiare comparativamente la tossicità del solfato di cinconina e del solfato di chinina, usando le cavie come animali da espe-

rimento. A cavie da 200 a 250 gr. iniettavo sotto cute 10 centg. di solfato di cinconina ed a una cavia dello stesso peso la stessa dose di solfato di chinina. Subito dopo l'iniezione della cinconina la cavia restava per qualche minuto immobile, poi si notava qualche scossa diffusa a tutto il corpo e un tentennamento tipico della testa; cercando di farla camminare si vedeva l'animale in preda ad una atassia motrice grave. Le scosse divenivano più frequenti e più generalizzate, le oscillazioni della testa più ampie e l'animale cadeva sul fianco con il corpo in opistotono e gli arti in contrazione tonica; a questo periodo succedono delle convulsioni cloniche che durano qualche secondo. Passato l'accesso convulsivo l'animale resta in un torpore sonnolento il respiro è superficiale e frequente: poi si ripete un nuovo accesso con gli stessi caratteri del primo, succede poi un nuovo periodo di remissione dei fenomeni convulsivi. Gli accessi convulsivi si fanno più frequenti e ravvicinati e si ha la morte nello spazio di un'ora a un'ora e mezza dopo l'iniezione.

Nelle cavie iniettate con solfato di chinina ho notato per la stessa dose che la morte dell'animale avviene anche nello spazio di un'ora a un'ora e mezza dopo l'iniezione: il quadro terminale era eguale, solo gli attacchi convulsivi insorgevano con qualche ritardo. Iniettando invece una miscela di cinque centigrammi di solfato di cinconina e cinque centigrammi di solfato di chinina i fenomeni convulsivi insorgevano rapidamente, erano più intensi e l'animale moriva nel periodo di mezz'ora ad un'ora.

Questa esperienza verrebbe a confermare ciò che Pouchet aveva constatato: che cioè la tossicità della chinina è notevolmente aumentata dalla mescolanza con la cinconina. Certo che mentre una cavia di 200 grammi muore nello spazio di un'ora-un'ora e mezza dopo l'iniezione di dieci centigrammi di solfato di cinconina o di chinina, una cavia dello stesso peso iniettata con una miscela di cinque centigrammi di cinconina e cinque centigrammi di chinina è uccisa in un periodo di trenta-sessanta minuti.

Se l'esperienza negli animali dimostra che la tossicità della chinina e della cinconina aumentano quando si somministrano contemporaneamente, sembra invece che l'uomo resista molto meglio degli animali a questo miscuglio. Ho somministrato più volte mescolanza di chinina e cinconina in proporzioni eguali, o con un quantitativo maggiore dell'uno o dell'altro alcaloide, e non ho notato per le dosi terapeutiche speciali disturbi. Credo però che la questione dell'uso di miscela di chinina e cinconina debba essere studiata ancora più accuratamente e con maggiori indagini fisiologiche, farmacologiche e cliniche. *Quello che credo di poter concludere dalle mie esperienze è che il solfato di cinconina non è più tossico del solfato di chinina.*

Del resto Briquet dalle sue esperienze sugli animali aveva concluso che la chinina era più tossica della cinconina: e che l'azione depressiva esercitata dalla cinconina sul cuore era inferiore di un terzo a quella della chinina.

Che i sali di cinconina si assorbano più rapidamente dei sali di chinina ho potuto io stesso controllare studiando la curva di eliminazione della cinconina, dopo la somministrazione di un grammo di solfato di cinconina, comparativamente a quello della chinina, e mi riservo di riferire in seguito i par

colari di queste ricerche quando le avrò completate con lo studio delle varie eliminazioni in rapporto alle varie vie di somministrazione.

Non essendovi per la cinconina reazioni così squisitamente sensibili come per la chinina, mi sono servito del reattivo di Tenret per studiare la eliminazione dell'alcaloide, ed ho trovato che questo metodo si presta bene, specialmente per ricerche comparative.

Dalle mie ricerche risulterebbe che l'eliminazione della cinconina si compie più rapidamente della chinina: dopo la somministrazione di un grammo di solfato di cinconina *per os*, l'eliminazione inizia dopo dieci, quindici minuti, raggiunge il massimo dopo quattro o cinque ore, ma non si ha più nessuna reazione dopo venti-ventiquattro ore.

Queste mie ricerche sulla azione degli alcaloidi secondari della china nell'infezione malarica si iniziarono nell'agosto 1918. Di fronte alla grave deficienza di chinina che vi era e all'urgente bisogno di combattere l'infezione malarica che così gravemente colpiva le nostre truppe ed anche le popolazioni civili, avere un quantitativo sufficiente di medicamento specifico diveniva un problema di una gravità veramente eccezionale. Il prof. Ascoli, che allo studio della malaria ha consacrato anni di lavoro ed ha sempre con fede viva dato forte attività per combattere questa triste piaga del nostro paese, volle che con larghezza di mezzi fosse ripreso lo studio degli alcaloidi secondari della chinina, potendo queste ricerche portare un efficace contributo nella lotta che con maggiore tenacia doveva il nostro paese iniziare contro l'accresciuta infezione.

Le nostre ricerche si cominciarono sulla *chinoidina,* prodotto che era stato inviato in esperimento dalla Direzione Generale di Sanità Militare ed era il residuo delle acque madri della chinina.

La chinoidina esperimentata si presenta di colorito bruno, di aspetto resinoso, insolubile.

Prove qualitative dimostrarono che conteneva un'alta percentuale di cinconina mescolata a una certa quantità di chinina e ad altre sostanze resinose. Tentativi fatti con vari solventi per cercare di isolare un prodotto più puro riuscirono infruttuosi. Per consiglio del prof. Gaglio se ne preparò il solfato ed il tartrato ed il prof. Gaglio stesso volle prepararne una certa quantità. Tanto il solfato che il tartrato si presentavano come polveri amorfe, brune, igroscopiche. Somministrate ai malati si riscontrò che pure avendo un'azione antifebbrile determinavano però disturbi specialmente a carico del tubo gastro-enterico (nausea, vomito, diarrea) per cui la somministrazione riusciva fastidiosa e talvolta inefficace.

Questi disturbi si mostrarono più netti adoperando il tartrato di chinoidina. Certamente in questa chinoidina oltre alla cinconina e alla chinina allo stato amorfo si trovano altri alcaloidi ed altri prodotti di decomposizione che si formano nella lavorazione delle acque madri della china, di cui la chinoidina rappresenta il residuo.

Poichè la chinoidina pure avendo azione antifebbrile determinava però disturbi non certamente trascurabili, studiammo l'azione antifebbrile della cinconina che rappresentava il componente maggiore della chinoidina.

Il sale adoperato nelle nostre esperienze è stato solfato neutro di cinconina chimicamente puro. Dall'agosto 1918 abbiamo somministrato questo sale a numerosi malarici, sia degenti in Clinica, sia ambulatoriamente, con infezioni sia primitive che recidive da *plasmodium praecox* e da *plasmodium vivax*. La dose giornaliera fu di un grammo, un grammo e mezzo, due grammi, in quantità di 50 centigr., un grammo per dose.

Non abbiamo rilevato con l'uso della cinconina speciali disturbi a carico del sistema nervoso o circolatorio o del tubo digerente. Crediamo che i vari ricercatori che sperimentarono la cinconina, e rilevarono disturbi dall'uso di questo alcaloide, probabilmente usarono un prodotto non puro. Noi abbiamo già visto come con la chinoidina, che possiamo considerare come un prodotto impuro, si sono avuti imponenti disturbi gastro-intestinali, per cui l'uso non ci sembrò opportuno.

In tutti gli ammalati con infezione malarica in atto la cinconina ha nettamente troncato gli accessi febbrili e la sua azione specifica si è per noi dimostrata non inferiore a quella della chinina.

Delle numerose storie cliniche crediamo solo di riportarne alcune, e specialmente di quei malati che furono sotto la nostra osservazione per parecchi mesi.

Caso I. — Michele P., a. 18. Malaria maligna recidiva. Ricoverato in Clinica dal 9 agosto 1918 al 19 marzo 1919. L'esame del sangue dava presenza di forme anulari di *plasmodium praecox* e di semilune.

Sottoposto a periodi di intensa cura chininica — due gr. di solfato di chinina *per os* al giorno — le recidive si presentarono ad intervalli varii. Dal 9 agosto al 1° gennaio abbiamo nove recidive distanziate fra loro da un minimo di cinque giorni ad un massimo di trenta giorni di apiressia.

Riassumerò brevemente il comportamento della temperatura e la terapia seguita:

All'ingresso in Clinica l'infermo presentava accessi febbrili quotidiani a tipo subentrante ed il sangue era ricco in anelli di *plasmodium praecox*. Dopo somministrazione di quattro grammi di solfato di chinina per bocca (due grammi al giorno) si ha apiressia. La somministrazione di chinina si continua per altri due giorni, poi si sospende per una settimana, poi per altri tre giorni si dànno due grammi di chinina al giorno e quindi si sospende nuovamente la somministrazione della chinina. L'esame del sangue praticato in questo periodo è negativo. Dopo 19 giorni di apiressia si ha un nuovo accesso febbrile il giorno 30 agosto, l'esame del sangue mostra presenza di anelli di *plasmodium praecox*. Si somministrano due grammi di solfato di chinina *per os* e si seguita a dare due grammi di solfato di chinina *per os* dal giorno 30 agosto al 6 settembre. Gli accessi febbrili si seguono meno intensi fino al 3 settembre, si ha poi apiressia dal 3 settembre al 12 settembre. Il 12 settembre si ha un nuovo accesso febbrile con reperto di sangue positivo per il *plasmodium praecox*. Si somministra nuovamente solfato di chinina gr. 2 *per os* e si continua dal 12 al 16 settembre a dare due grammi di chinina per bocca, il 17 e il 18 si dà ogni giorno un grammo di bicloridrato di chinina per iniezioni, il 20, 21, 22, 23 si danno due grammi *pro die per os*, il 23 e 24 un grammo, poi si continua a dare mezzo grammo al giorno fino al 20 ottobre.

Complessivamente quindi dal 13 settembre al 20 ottobre il nostro paziente ha preso gr. 34 di chinina, di cui gr. 32 di solfato di chinina per bocca e gr. 2 di bicloridrato per iniezione: è rimasto apirettico dal 15 settembre al 15 ottobre, il 16 ha avuto un nuovo accesso febbrile della durata di 36 ore, il 20 si sospende il chinino e dopo sette giorni di apiressia si ha una nuova recidiva

dal 25 al 27 ottobre con reperto positivo di anelli di *plasmodium praecox* e di semilune. Nuova recidiva, dopo quindici giorni di apiressia, si ha dal 12 al 15 novembre con reperto nel sangue di numerosi anelli di *plasmodium praecox* e di semilune. La nuova recidiva insorse mentre il malato era fin dal 29 ottobre trattato con gr. due *pro die* di tartrato di chinoidina. Il tartrato di chinoidina però era mal tollerato, dava disturbi gastrici e diarrea, per cui fu sospesa la somministrazione il 16 novembre. Dal 16 al 23 novembre l'infermo fu apirettico, però l'esame del sangue praticato il 17, il 20 e il 23 dette presenza di semilune, per cui il 19 ricevette un gr. di chinina cloridrato per iniezione intramuscolare e il 21 mezzo grammo di chinina per via endovenosa. Il 24 e 25 novembre si ebbe nuovo accesso febbrile e l'esame del sangue dimostrò numerosi anelli di *plasmodium praecox* e semilune.

Dal 25 novembre al 6 dicembre fu sottoposto a cura chininica *per os* e per via intramuscolare; fino al 20 dicembre non si ebbe nessun nuovo accesso febbrile, e l'esame del sangue ripetuto in detto periodo più volte dette solo il 6 dicembre un reperto di scarse semilune. Gli esami del sangue dal giorno 10 al giorno 19 dicembre venivano praticati dopo iniezioni di stricnina e bagni freddi.

Il giorno 20 dicembre si ha un nuovo accesso febbrile della durata di 18 ore, il 21 si ha un nuovo accesso febbrile della durata di 12 ore.

L'esame del sangue dimostra numerosi anelli di *vivax*. Segue un terzo accesso febbrile della durata di 15 ore il giorno 23. Si pratica iniezione endovenosa di un grammo di cloridrato di chinina: si ha apiressia il 24, 25, 26, 27 dicembre, si hanno nuovi accessi febbrili il 28 e il 30 con reperto nel sangue di forme di *plasmodium vivax*. Dal 31 dicembre al giorno 5 gennaio 1919 si danno due grammi al giorno di solfato di chinina. L'infermo resta apirettico fino al 17 gennaio, in questo giorno si ha nuovo accesso febbrile con reperto nel sangue di anelli di *plasmodium praecox*.

17 gennaio 1919, ore	6,	T. 36°,4	Esame del sangue: gameti di terzana primaverile e anelli di *plasmodium praecox*.
» » » »	12,	» 36, 3	
» » » »	18,	» 39, 6	
» » » »	21,	» 39, 0	
» » » »	24,	» 39, 0	
18 gennaio » »	3,	» 38, 7	Solfato di cinconina } ana centgr. 50 in due
» » » »	6,	» 38, 8	Solfato di chinina } volte.
» » » »	9,	» 39, 0	
» » » »	12,	» 38, 6	
» » » »	15,	» 39, 4	
» » » »	18,	» 39, 5	
» » » »	21,	» 38, 4	
» » » »	24,	» 37, 7	
19 gennaio » »	3,	» 36, 8	Solfato di cinconina } ana centgr. 50 diviso
» » » »	6,	» 35, 0	Solfato di chinina } in due carte.
» » » »	12,	» 36, 0	L'infermo non accusa disturbi.
» » » »	18,	» 39, 6	
» » » »	21,	» 39, 8	
» » » »	24,	» 39, 0	
20 gennaio » »	3,	» 37, 8	Terapia idem.
» » » »	6,	» 36, 0	
» » » »	12,	» 36, 8	
» » » »	18,	» 36, 5	
» » » »	24,	» 36, 0	

Dal giorno 21 al 29 si somministra *pro die* un grammo di solfato di cinconina e un grammo di solfato di chinina. L'infermo è apirettico, non accusa alcun disturbo speciale, solo il 22 ha avuto un ronzio auricolare, del resto dalla miscela di cinconina e chinina non si è avvertito nessun speciale disturbo nervoso nè circolatorio.

Il giorno 14 e 15 febbraio si somministra *pro die* nuovamente una miscela di un grammo di solfato di cinconina e di solfato di chinina senza che l'infermo accusi alcun disturbo. L'infermo resta apirettico fino al 4 marzo, quando si ha un nuovo accesso febbrile della durata di 12 ore.

4 marzo 1919, ore	6,	T. 36,4	La febbre è insorta preceduta da brivido.
„ „ „ „	12,	„ 38, 7	Esame del sangue: numerose forme di *plasmodium vivax*.
„ „ „ „	15,	„ 39, 0	
„ „ „ „	18,	„ 39, 5	
„ „ „ „	21,	„ 38, 0	
„ „ „ „	24,	„ 37, 0	
5 marzo „ „	3,	„ 36, 0	Solfato di cinconina gr. 2 in quattro dosi.
„ „ „ „	6,	„ 36, 4	
„ „ „ „	12,	„ 36, 5	
„ „ „ „	18,	„ 39, 2	
„ „ „ „	21,	„ 40, 0	
„ „ „ „	24,	„ 38, 8	
6 marzo „ „	3,	„ 38, 0	Terapia idem.
„ „ „ „	6,	„ 38, 0	
„ „ „ „	12,	„ 36, 0	
„ „ „ „	18,	„ 36, 0	
„ „ „ „	21,	„ 36, 2	

I giorni 7, 8, 9, 10, 11 l'infermo ha preso quotidianamente due grammi di solfato di cinconina senza accusare alcun speciale disturbo: la temperatura fu sempre sotto a 37°.

Il 19 marzo l'infermo fu dimesso.

In questo infermo abbiamo un caso di infezione malarica in cui dall'agosto alla fine di settembre troviamo in circolo semilune e forme anulari di *plasmodium praecox*, l'infezione recidiva malgrado le cure intense e ripetute: alla fine di dicembre si trovano in circolo anche forme di *plasmodium vivax*. Rileviamo solo i reperti avuti senza entrare in discussione. Ad ogni modo la somministrazione di cinconina e chinina contemporaneamente data non ha provocato alcun disturbo.

Caso II. — Beniamino C., a. 18. Malaria maligna recidiva. Fu degente in Clinica dal 1° agosto 1918 al 19 marzo 1919.

All'ingresso in Clinica l'esame del sangue dette numerosi anelli di *plasmodium praecox*. Dal giorno 1° agosto al giorno 11 ottobre, sebbene sottoposto a cura chininica per via orale e intramuscolare a periodi alterni con dosi di due grammi di solfato di chinina *per os* e dosi di un grammo di bicloridrato di chinina per iniezioni, si ebbero cinque recidive, distanziate una dall'altra da un periodo minimo di giorni quattro a un periodo massimo di giorni venticinque.

Dal 12 ottobre al 28 ottobre riceve giornalmente due grammi di solfato di cinconina *per os*. L'infermo durante la somministrazione della cinconina non ha avuto speciali disturbi, solo il 21 ottobre ha accusato lieve ambliopia. La curva della temperatura si comporta come nei periodi del trattamento chininico. L'esame del sangue in questo periodo risulta negativo per gameti in circolo.

Il giorno 28 si ha un nuovo accesso febbrile preceduto da brivido intenso e l'esame del sangue dimostra presenza di rari anelli di *plasmodium praecox*. A questo leggero accesso febbrile segue un periodo di apiressia di 25 giorni; in questo periodo resta senza somministrazione di chinina, riceve per qualche giorno del tartrato di chinoidina, che però è mal tollerato dal tubo gastroenterico. Si hanno brevi accessi febbrili il 24, 25, 29 novembre.

Nel dicembre e nel gennaio, pur non seguendo nessuna terapia specifica, non si ha nessun accesso febbrile, e l'esame del sangue, praticato dopo iniezioni di stricnina e bagni freddi, non fa rilevare in circolo nessun parassita

malarico. Il 1° febbraio si ha un nuovo accesso febbrile che si ripete nei giorni 3, 5, 7, 9. L'esame del sangue dà presenza di forme di *plasmodium vivax*.

Anche questo caso osservato durante l'estate e l'autunno e nel quale abbiamo trovato in circolo il *plasmodium praecox*, recidiva nel febbraio con il *plasmodium vivax*.

Il giorno 9 si somministrano due grammi di solfato di cinconina e si ripete la stessa dose dal 9 al 19 febbraio. L'accesso febbrile successivo non si presenta, si ha apiressia anche nei giorni seguenti, l'esame del sangue riesce negativo per il parassita malarico.

L'infermo non accusa alcun disturbo dall'azione della cinconina, solo il giorno 11 ha epistassi, epistassi che però si era presentata anche nell'agosto quando prendeva chinina. Il 4 marzo si presenta un nuovo accesso febbrile con reperto positivo di *plasmodium vivax*. L'accesso si ripete il giorno 5. Il paziente riceve due grammi di solfato di cinconina che viene somministrato nei giorni successivi senza alcun disturbo. L'infermo è apirettico, esame del sangue negativo, viene dimesso il giorno 19 marzo.

Caso III. — Sabatino di F., a. 18. Infezione malarica maligna. Entrato in Clinica il 2 agosto 1918, dimesso il 19 marzo 1919.

Nei sette mesi di degenza ha avuto sei recidive. L'esame del sangue dava presenza di forme anulari di *plasmodium praecox* e di semilune. Nel febbraio si trovano nel sangue solo forme di *plasmodium vivax*.

Dal 28 ottobre al 9 novembre fu trattato con due grammi al giorno di tartrato di chinoidina. Il 31 ottobre si ha un accesso febbrile della durata di 24 ore ed un nuovo accesso della durata di 18 ore si ha fra il 2 e il 3 novembre. L'esame del sangue praticato durante il secondo accesso dà presenza di anelli di *praecox* e in esami di sangue dei giorni 7 e 8 novembre si trovano semilune. La chinoidina pare sopportata bene nei primi giorni, dopo si notano disturbi gastro-intestinali. Nel febbraio, dopo due mesi e mezzo di apiressia, si hanno accessi febbrili con reperto nel sangue di *plasmodium vivax*. Si somministra solfato di cinconina due grammi al giorno: dopo quattro giorni non si ripetono più accessi febbrili, l'esame del sangue è negativo. Il medicamento si dà per dodici giorni consecutivi senza che il malato accusi disturbi.

Caso IV. — Pasquale di C..., a. 18. Infezione malarica maligna. Entrato in Clinica il 5 agosto 1918, dimesso il 22 febbraio 1919.

All'ingresso in Clinica l'esame del sangue presentava numerosi anelli di *plasmodium praecox* e rare semilune. Sottoposto a cura chininica con somministrazioni di solfato di chinina *per os* alla dose di due grammi al giorno, e iniezioni di cloridrato di chinina alla dose di un grammo, ha avuto dal 5 agosto al 12 ottobre sei recidive con accessi febbrili più o meno gravi e distanziati da un minimo di quattro giorni a un massimo di quindici giorni di apiressia.

Dal giorno 14 al giorno 26 viene sottoposto a cura di cinconina alla dose di due grammi al giorno.

L'infermo non accusa alcun disturbo dalla somministrazione di cinconina, eccetto una leggera cefalea a tipo frontale ed un senso di secchezza alle fauci quando ingerisce una dose di un grammo di solfato di cinconina. Questi disturbi non sono avvertiti se prende la cinconina a dosi di mezzo grammo. Gli accessi febbrili dopo la somministrazione di quattro grammi di cinconina scompaiono e si ha apiressia dal 17 al 29 ottobre. Il 29 ottobre, tre giorni dopo che si è cessata la somministrazione della cinconina, si ha un nuovo accesso febbrile che si protrae fino al 30. L'esame del sangue dimostra presenza di numerosi anelli di *plasmodium praecox* e rare semilune.

Dal giorno 30 si danno due grammi di tartrato di chinoidina fino al 7 novembre, alla dose di gr. due *pro die*. La temperatura, eccetto un 37°.8 il giorno 31, si mantiene sempre normale. L'esame del sangue praticato il giorno 31 mostra presenza di rare semilune. Nuovi esami di sangue praticati nei giorni 5 e 6 novembre dànno reperto negativo.

In questo caso la chinoidina è abbastanza bene sopportata, l'infermo non ha diarrea e solo un giorno l'ingestione di chinoidina è seguita da vomito. Dal

1° novembre al 22 febbraio l'infermo ha sette accessi febbrili, tutti di breve durata, distanziati da lunghi periodi di apiressia. Anche in questo caso troviamo nelle recidive di gennaio, nell'esame del sangue, forme di *plasmodium vivax*.

Il 1° febbraio si ha un accesso febbrile con reperto di *plasmodium vivax*. Si ripete un nuovo accesso il 2 febbraio: si somministrano due grammi di solfato di cinconina, e si seguita a dare cinconina nei giorni successivi. L'infermo non accusa alcun disturbo, la temperatura si mantiene normale.

CASO V. — Antonio M., a. 9. Terzana maligna recidiva.

17 agosto 1920, ore	6,	T. 39°,4	Numerosi anelli di *plasmodium praecox*.
„ „ „ „	9,	„ 40, 0	Solfato di cinconina mezzo grammo.
„ „ „ „	12,	„ 36, 9	
„ „ „ „	15,	„ 36, 3	
„ „ „ „	18,	„ 37, 8	
„ „ „ „	21,	„ 36, 4	
„ „ „ „	24,	„ 36, 4	
18 agosto „ „	6,	„ 37, 7	Solfato di cinconina gr. 1.
„ „ „ „	9,	„ 39, 3	
„ „ „ „	12,	„ 38, 2	
„ „ „ „	15,	„ 37, 7	
„ „ „ „	18,	„ 37, 9	
„ „ „ „	21,	„ 37, 4	
„ „ „ „	24,	„ 37, 0	

Dal 19 al 25 di agosto ha ricevuto giornalmente un grammo di solfato di cinconina senza accusare alcun disturbo e restando sempre apirettico.

CASO VI. — Basilio D., a. 19. Infezione malarica maligna recidiva. Entrato in Clinica il 21 agosto 1918, dimesso il 7 marzo 1919.

8 ottobre 1918, ore	6,	T. 37°,1	Esame del sangue: rari anelli di *plasmodium praecox*.
„ „ „ „	12,	„ 36, 9	
„ „ „ „	15,	„ 39, 5	Solfato di cinconina gr. 1.
„ „ „ „	18,	„ 38, 7	
„ „ „ „	21,	„ 37, 2	
„ „ „ „	24,	„ 36, 0	
9 ottobre „ „	6,	„ 36, 5	Solfato di cinconina gr. 1.
„ „ „ „	12,	„ 36, 4	
„ „ „ „	18,	„ 40, 0	
„ „ „ „	21,	„ 38, 1	
„ „ „ „	24,	„ 37, 9	
10 ottobre „ „	6,	„ 36, 7	Terapia idem.
„ „ „ „	12,	„ 36, 8	
„ „ „ „	18,	„ 38, 1	
„ „ „ „	21,	„ 37, 9	
„ „ „ „	24,	„ 38, 6	
11 ottobre „ „	3,	„ 37, 0	Terapia idem.
„ „ „ „	6,	„ 37, 0	
„ „ „ „	12,	„ 36, 3	
„ „ „ „	18,	„ 36, 4	
„ „ „ „	21,	„ 37, 2	
„ „ „ „	24,	„ 36, 3	

Nei giorni 12, 13, 14, 15 si mantiene apirettico, non accusa alcun disturbo per l'uso della cinconina. L'esame del sangue praticato il giorno 13 dà reperto negativo per parassiti malarici. Il malato trattenuto lungamente in osservazione in Clinica ha avuto numerose recidive con presenza di semilune nel sangue. Le recidive si ebbero pure malgrado intensa cura chininica *per os*, per via intramuscolare e intravenosa.

Caso VII. — Edmondo B., a. 26. Infezione malarica recidiva. Terzana benigna. Ricoverato in Clinica dall'8 settembre al 20 novembre 1918.

8 settemb.	1918,	ore	18	T.	39°,5	
„ „	„	„	21,	„	37, 2	
„ „	„	„	24,	„	37, 1	
9 settemb.	„	„	3,	„	37, 2	
„ „	„	„	6,	„	36, 0	
„ „	„	„	12,	„	36, 0	
„ „	„	„	18,	„	36, 1	
„ „	„	„	24,	„	36, 1	
10 settemb.	„	„	6,	„	35, 4	Esame del sangue: rare forme di *plasmodium vivax* in vari stadi di sviluppo.
„ „	„	„	12,	„	36, 0	
„ „	„	„	15,	„	40, 8	
„ „	„	„	18,	„	40, 2	
„ „	„	„	21,	„	38, 6	
„ „	„	„	24,	„	38, 2	
11 settemb.	„	„	apiressia			
12 settemb.	„	„	6,	„	36, 5	Si somministra un grammo di solfato di cinconina diviso in due carte: una alle ore 10.30 e una alle ore 18.
„ „	„	„	12,	„	36, 4	
„ „	„	„	15,	„	40, 6	
„ „	„	„	18,	„	38, 4	
„ „	„	„	21,	„	37, 9	
„ „	„	„	24,	„	37, 9	

L'infermo resta apirettico nei giorni successivi. La cinconina si somministra alla dose di un grammo diviso in due carte, fino al giorno 19. L'infermo non accusa alcun disturbo, eccetto una lieve cefalea a tipo frontale che egli mette in rapporto con l'ingestione del farmaco. Dal giorno 19 settembre al giorno 13 ottobre non prende nessun medicamento: è sempre apirettico, solo il 23 settembre ha un lieve rialzo di temperatura con un massimo di 37°.7 ed il giorno 8 ottobre un altro piccolo rialzo di temperatura con un massimo di 37°.6. L'esame del sangue dà sempre reperto negativo. Il 13 ottobre si dà gr. 1,5 di solfato di cinconina e nei giorni successivi gr. due al giorno senza che l'infermo accusi alcun disturbo.

Durante l'ulteriore degenza l'infermo è sempre apirettico.

Caso VIII. — Stefano B., a. 23. Infezione malarica recidiva. Terzana benigna. Entrato in Clinica il 24 agosto, uscito il 18 novembre 1918. L'esame del sangue dimostra presenza di *plasmodium vivax*.

Dal 25 agosto al 3 settembre riceve giornalmente mezzo grammo di bleu di metilene (diviso in cinque carte ed ogni carta somministrata ad intervalli di due ore). Il bleu di metilene non dimostrò nessuna azione nè sulla temperatura, nè sui parassiti in circolo.

15 settemb.	1918,	ore	6,	T.	35°,9	
„ „	„	„	12,	„	36, 0	
„ „	„	„	21,	„	39, 0	
„ „	„	„	24,	„	37, 4	
16 settemb.	„	„	apiressia			Si somministra un grammo di solfato di cinconina.
17 settemb.	„	„	6,	„	35, 8	
„ „	„	„	12,	T.	39,°0	
„ „	„	„	15,	„	39, 5	
„ „	„	„	18,	„	39, 2	
„ „	„	„	21,	„	38, 2	
„ „	„	„	24,	„	37, 6	L'infermo prende un grammo di solfato di cinconina. Accusa lieve cefalea e nausea, però ha appetito e mangia.

Nei giorni successivi l'infermo si mantiene apirettico. Riceve un gr. di solfato di cinconina fino al giorno 20. Il giorno 3 ottobre, dopo sedici giorni di apiressia e dodici dall'ultima dose di cinconina, si ha un nuovo accesso febbrile, accesso che si ripete nei giorni 4, 5, 6. L'esame del sangue dimostra presenza di numerosi anelli di *plasmodium vivax*. Il giorno 6 ottobre si somministrano gr. due di solfato di chinoidina e si continua la somministrazione giornaliera di gr. *due* fino al 23 ottobre. La temperatura si mantiene sotto a 37°, ma si sospende il medicamento determinando il suo uso disappetenza e nausea.

Caso IX. — Florindo M., a. 29. Infezione malarica recidiva. Terzana benigna. Ricoverato in Clinica dall'8 agosto 1918 al 17 gennaio 1919. L'esame del sangue praticato il giorno 8 agosto dette numerose forme di *plasmodium vivax* in vari periodi di sviluppo. Si lasciò senza terapia fino al giorno 12 e si ebbero accessi quotidiani, di sempre maggiore intensità, nei giorni 9, 10, 11, 12.

Il 12 agosto si inizia la terapia cinconinica con la somministrazione di un grammo di solfato al giorno e si continua a dare un grammo di solfato di cinconina *pro die* dal 12 al 17 agosto. Il 13 agosto non si rinnova l'accesso febbrile e si ha apiressia fino al 4 ottobre.

4 ottobre 1918, ore	6,	T. 36°,0	
„ „ „ „	12,	„ 37, 3	
„ „ „ „	15,	„ 38, 1	
„ „ „ „	18,	„ 38, 0	
„ „ „ „	21,	„ 37, 5	
„ „ „ „	24,	„ 37, 2	
5 ottobre „ „	6,	„ 36, 5	
„ „ „ „	12,	„ 36, 0	
„ „ „ „	18,	„ 37, 5	
„ „ „ „	21,	„ 37, 7	
„ „ „ „	24,	„ 38, 5	Esame del sangue: moltissime forme di *plasmodium vivax* in vario stadio di sviluppo.
6 ottobre „ „	6,	„ 39, 9	
„ „ „ „	12,	„ 39, 5	Si somministra un grammo di solfato di ciconina diviso in due carte.
„ „ „ „	18,	„ 38, 6	
„ „ „ „	21,	„ 37, 1	
„ „ „ „	24,	„ 36, 0	

Nei giorni successivi l'infermo è apirettico. Si dà un grammo di solfato di cinconina al giorno fino al giorno 13; nei giorni 14, 15, 16 si dànno due grammi *pro die*. L'infermo non accusa alcun disturbo.

Caso X. — Arturo A., a. 18. Infezione malarica recidiva. Terzana benigna. Ricoverato in Clinica dal 9 agosto al 4 dicembre 1918.

Nei primi giorni di degenza ebbe accessi febbrili quotidiani che si estinsero senza terapia specifica. Dal 17 agosto all'11 settembre, eccetto qualche lieve elevazione febbrile, non ebbe nessun accesso malarico tipico. Accessi febbrili, con reperto ematologico di numerosi plasmodi *vivax* in varie fasi di sviluppo, si ebbero nei giorni 11, 12, 13, 14, 15 settembre; accessi febbrili ogni giorno di maggiore intensità e durata. Il giorno 15 si dà un grammo di solfato di cinconina (mezzo grammo alle 10,30 e mezzo grammo alle ore 18): si continua la somministrazione della stessa dose nei giorni 16, 17, 18, 19 settembre. Gli accessi febbrili non si ripetono più, l'esame del sangue praticato il 23 settembre è negativo.

Dal giorno 12 ottobre al 23 ottobre riceve due grammi al giorno di solfato di chinoidina, che sono abbastanza bene sopportati: non provocano nel paziente nè vomito, nè diarrea, solo un leggero senso di nausea.

Non si hanno durante l'ulteriore degenza più accessi febbrili.

Caso XI. — Carlo V., a. 38. Infezione malarica recidiva. Terzana maligna. Ricoverato in Clinica dall'8 agosto 1918 al 26 gennaio 1919. L'esame del sangue dimostra semilune e anelli di *plasmodium praecox*.

Trattato con solfato di cinconina, gr. uno *pro die* dal 3 al 9 ottobre, non accusa alcun disturbo per la somministrazione del farmaco.

Dal 16 ottobre al 31 ottobre riceve ogni giorno due grammi di solfato di chinoidina: ha lieve diarrea e inappetenza. L'esame del sangue dimostra in circolo semilune e rari anelli di *plasmodium praecox*.

Dal 18 al 24 gennaio riceve giornalmente un grammo di solfato di cinconina e uno di solfato di chinina divisi in due carte. Non viene accusato dall'infermo nessun disturbo nè locale nè generale dopo l'ingestione di chinina e cinconina.

CASO XII. — Domenico L. Infezione malarica recidiva. Terzana maligna. Ricoverato in Clinica dal 24 agosto al 18 novembre 1918. All'ingresso l'esame del sangue dimostrò presenza di anelli di *plasmodium praecox* e di semilune.

Dal 29 agosto al 13 settembre fu trattato con mezzo grammo di bleu di metilene al giorno, medicamento che si dimostrò inefficace.

Dal 13 settembre si iniziò la terapia cinconinica alla dose di un grammo di solfato di cinconina *pro die*. Il 15 settembre l'infermo fu apirettico.

La cinconina fu data per sei giorni, fino al 19 settembre. Dal 19 settembre al 2 ottobre l'infermo rimase senza terapia. Il 29 settembre, dopo tredici giorni di apiressia, si ebbe nuovo accesso febbrile, che si ripetè il 30 settembre ed il 1° ottobre: l'esame del sangue fece rilevare discreto numero di anelli di *praecox*. Dal giorno 1° ottobre si dette gr. uno di cinconina ogni giorno fino al 14 ottobre; nei giorni 15 e 16 ottobre furono dati due grammi di cinconina al giorno: la temperatura si mantenne sempre al disotto di 37° e l'esame del sangue dette sempre reperto negativo per la presenza di parassiti in circolo. Dal giorno 17 al 22 ottobre furono dati due grammi di solfato di chinoidina al giorno, che però dette disturbi gastro-intestinali.

L'infermo rimase sempre apirettico fino al giorno della sua uscita dalla Clinica.

CASO XIII. — Nicola E., a. 18. Infezione malarica maligna recidiva. Ricoverato in Clinica dal 1° agosto 1918 al 19 marzo 1919. L'esame del sangue dimostra forme anulari di *plasmodium praecox* e numerose semilune.

In otto mesi di degenza sebbene curato intensamente a periodi vari con chinina per bocca, per via intramuscolare ed endovenosa, ha avuto quaranta accessi febbrili.

Dal 12 al 22 ottobre ricevette giornalmente due grammi di solfato di chinoidina, ma questo preparato gli determinava vomito e diarrea.

Dal giorno otto gennaio al giorno undici gennaio riceve due gr. di solfato di cinconina al giorno.

5 gennaio 1919, ore	6,	T. 36°,4	
„ „ „ „	12,	„ 36, 6	
„ „ „ „	15,	„ 38, 4	
„ „ „ „	18,	„ 37. 2	
„ „ „ „	21,	„ 37, 5	
„ „ „ „	24,	„ 37, 5	
6 gennaio „ „	6,	T. 37°,5	
„ „ „ „	12.	„ 38, 7	
„ „ „ „	15,	„ 38, 5	
„ „ „ „	18.	„ 38, 3	
„ „ „ „	21,	„ 38. 0	
„ „ „ „	24,	„ 37. 0	
7 gennaio „ „	6,	„ 36, 5	
„ „ „ „	12.	„ 36. 6	
„ „ „ „	18,	„ 39, 3	
„ „ „ „	21,	„ 38. 3	
„ „ „ „	24,	„ 39, 0	
8 gennaio „ „	6,	„ 39, 5	Esame del sangue: anelli di *plasmodium praecox*.
„ „ „ „	12,	„ 40, 2	

Data	Ore	T.	
8 gennaio 1919 ore	15,	„ 40, 3	Si somministrano due grammi di solfato di cinconina. L'infermo non avverte alcun disturbo.
„ „ „	„ 18,	„ 38, 0	
„ » „	„ 21,	„ 35, 0	
„ „ „	„ 24,	„ 35, 2	

Nei giorni successivi si dànno due grammi al giorno di solfato di cinconina: l'infermo è apirettico, non accusa alcun disturbo.

Il giorno 11, invece di due grammi di cinconina si dà una miscela di un grammo di cinconina e un grammo di chinina. L'infermo dopo l'ingestione di queste carte ha notato disturbi gastrici consistenti in nausea e conati di vomito, ronzio alle orecchie e giramenti di testa. Nei giorni successivi non prende nessun farmaco, si mantiene apirettico fino al 18 gennaio.

Data	Ore	T.	
18 gennaio 1919, ore	6,	T. 36,°4	Esame del sangue: rare forme anulari di *plasmodium praecox*.
„ „ „	„ 12,	„ 40, 2	
„ „ „	„ 18,	„ 38, 4	
„ „ „	„ 24,	„ 36, 8	
19 gennaio „	„ 6,	„ 36, 8	
„ „ „	„ 12,	„ 37, 6	
„ „ „	„ 18,	„ 38, 7	
„ „ „	„ 24,	„ 39, 2	
20 gennaio „	„ 6,	„ 38, 2	Si somministra una miscela di un gr. solfato di cinconina e uno di solfato di chinina. L'infermo non accusa alcun disturbo.
„ „ „	„ 12,	„ 39, 5	
„ „ „	„ 18,	„ 36, 6	
„ „ „	„ 24,	„ 35, 0	
21 gennaio „	„ 6,	„ 35, 4	Terapia: Solfato di cinconina - Solfato di chinina - ana gr. uno in due volte. Nessun disturbo.
„ „ „	„ 12,	„ 36, 4	
„ „ „	„ 18,	„ 38. 9	
„ „ „	„ 24,	„ 38, 7	
22 gennaio „	„ 6,	„ 37, 1	
„ „ „	„ 12,	„ 36, 2	
„ „ „	„ 18,	„ 36, 9	
„ „ „	„ 24,	„ 38, 0	

Nei giorni successivi, fino al 29 gennaio si dà ogni giorno un grammo di solfato di chinina ed un grammo di solfato di cinconina, la temperatura è normale, l'infermo non accusa alcun disturbo.

Dal 14 febbraio al 4 marzo 1919 il paziente prende giornalmente due grammi di solfato di cinconina e non ha accusato nessun disturbo.

CASO XIV. — Ghita S. M., a. 38. Terzana benigna recidiva.

Data	Ore	T.	
11 maggio 1921, ore	6,	T. 36°,3	Numerosi parassiti di *plasmon vivax* in varie fasi di sviluppo.
„ „ „	„ 12,	„ 36, 0	
„ „ „	„ 18,	„ 37, 4	Solfato di cinconina gr. due.
„ „ „	„ 24,	„ 39, 2	
12 maggio „	„ 3,	„ 39, 1	Idem.
„ „ „	„ 6,	„ 37, 0	
„ „ „	„ 9,	„ 36, 9	
„ „ „	„ 18,	„ 36, 9	
„ „ „	„ 24,	„ 36, 9	
13 maggio „	„	apiressia	Idem.
14 maggio „	„	apiressia	Esame del sangue negativo. Idem.
16-17-18 „	„	apiressia	Solfato di cinconina gr. uno *pro die*.

L'infermo non accusa nessun disturbo per la somministrazione della cinconina.

L'azione specifica della cinconina è quindi un fatto sicuramente comprovato dalle nostre esperienze cliniche di quasi tre anni.

L'importanza che ha questa nostra constatazione è non piccola, dato che la cinconina potrà essere un nuovo aiuto nella lotta contro la malaria, e il suo uso potrà rappresentare un vantaggio economico non indifferente.

Non solo però noi rileviamo l'importanza dell'uso terapeutico della cinconina per il fattore economico, ma anche perchè questo alcaloide potrà essere farmaco prezioso in quei casi in cui la chinina non può essere somministrata per speciali condizioni di intolleranza di alcuni infermi.

Il prof. Ascoli ha dimostrato come la cinconina possa utilmente essere data nei casi di emoglobinuria da chinina in malarici in cui fino ad oggi il medico si trovava disarmato. Infatti la chinina, che rappresenta il farmaco prezioso contro la febbre malarica, è in questi malarici un tossico terribile, ed il medico non aveva fino ad oggi nessuna risorsa terapeutica per combattere la grave infezione malarica.

Noi abbiamo veduto in Clinica due casi di emoglobinuria da chinino, studiati dal prof. Ascoli, in cui bastavano piccole dosi di chinina per provocare un grave accesso di emoglobinuria: specialmente un caso era in condizioni molto gravi. La somministrazione di cinconina, iniziata prima a piccole dosi, poi a dosi sempre maggiori (fino a due grammi al giorno), non solo non dette luogo ad accessi emoglobinurici, ma troncò gli accessi febbrili, scomparvero i parassiti dal circolo, le condizioni generali tornarono buone, e questi infermi lasciarono la Clinica completamente guariti.

Non esitiamo a dire che questa applicazione terapeutica del nostro Maestro rappresenta nella cura della malaria un progresso veramente importante e che ha dato al medico pratico un'arma preziosa in quei casi in cui l'arte medica era fino ad oggi impotente.

Pontano studiando la chinino-resistenza dei parassiti malarici pone il quesito al medico se non sia opportuno nei vari cicli di cura della malaria di servirsi sistematicamente delle diverse vie di introduzione per vincere definitivamente la malattia. Questo quesito sorge dall'osservazione clinica la quale ci porta a concludere che nelle malattie protozoarie, stipiti resistenti al rimedio specifico, quando sia stato somministrato sempre per la medesima via, soccombono al rimedio stesso, purchè la via d'introduzione sia mutata: probabilmente la ragione è nella resistenza dei parassiti, strettamente specifici, e nella composizione molecolare del rimedio mutevole a seconda della via di introduzione.

Ora io credo che per la comune azione specifica, per la loro diversa composizione molecolare, potrebbero la chinina e la cinconina essere utilmente adoperate nella cura delle recidive malariche, alternando questi farmaci, il cui valore chemio-terapeutico verrebbe forse a vicenda a completarsi.

Ho avuto notizie anche di altri casi di emoglobinuria di chinina in malarici in cui si è usato la cinconina con ottimi risultati.

BIBLIOGRAFIA.

CHOMEL. Nouveau Journal de médecine. Paris, novembre 1821, T. X, pag. 278; marzo 1825, T. XII, pag. 233.

MAGENDIE. Journal de Physiologie, T. I, pag. 91, 1821.

ID. Journal de Pharmacie, T. VII, pag. 138.

POTHIER. *Emploi de sulphate de quinine et de la cinchonine dans le traitement des fièvres intermittentes.* Thèse de Paris, 1821.

PETROZ. Bulletin de la Société médicale d'émulation, novembre 1821.

NIEUWENHUIS. *Dissertation sur la cinchonine.* Amsterdam, 1823.

BAILLY. Nouvelle Bibliothèque médicale, T. IX, 1825, pag. 196.

BLEYNIE. Nouvelle Bibliothèque médicale, T. IV.

BERAUDI. Bull. de sc. méd. de Ferussac, T. XXIV, 1831.

MARIANINI. *Osservazione sulla pratica del solfato di cinconina.* Formulaire de Magendie, 1836.

BRIQUET. *Traité thérapeutique du quinquina et de ses préparations.* Paris, 1853.

PEPPER. *Possibilité de remplacer les sels du quinquina par ceux de cinchonine dans le traitement des fièvres intermittentes.* Annuaire de médec. et chir. prat., 1854.

WAHN. Annuaire de méd. et chir. prat., 1854-1855.

HUDELLET. *Étude comparative des deux sulphates de quinine et de cinchonine dans le traitement des fièvres intermittentes.* Supplément à l'Annuaire de thérapeutique de Bouchardat, 1856, pag. 121.

LAVERAU. *Étude sur l'action comparée du sulphate de quinine, du sulphate de cinchonine et du quinium dans le traitement des fièvres intermittentes d'Afrique.* Gazette méd. de 3me série, 1856, T. XI, pag. 4 e 19.

LÉVY. *Sur le traitement des fièvres intermittentes par le sulphate de cinchonine.* Bull. de thér., T. XVIII, 1860.

ID. *Résultat des expérimentations faites dans les hôpitaux militaires sur les succédanés de la quinine, savoir: sulphate de cinchonine,* etc. Recueil des mémoires de médecine, de chirurgie et pharmacie militaire, 1859, 3me série, T. II, pag. 1.

MOUTARD-MARTIN. *Mémoires sur la valeur du sulphate de cinchonine dans le traitement des fièvres intermittentes.* Mémoires de l'Académie de méd., 1860, T. XXIV, pag. 447.

DOUGAL. *The febrifuge properties of the cinchona, quinidia and cinchonidia.* Edinburgh Médical Journal, septembre 1873, pag. 193.

HUNTES. The Lancet, 1875.

JUGE. Journal de thérapeutique, 1877.

P. MACHIAVELLI. Annali universali di medicina e chirurgia, aprile 1878.

FREUDENBERG. Deutsch. Arch. für Klin. Med., T. XXVI, 1880.

BOURRU. *De l'action comparative du sulphate de cinchonidine et du sulphate de quinine dans le traitement des fièvres intermittentes.* Bull. de thérap., T. XCVIII, pag. 385, 1880.

CHIRONE e CURCI. *Ricerche sull'azione biologica della chinidina.* Riv. ital. di terapia e di igiene, 1881.

G. SÉE. Comptes rend. de l'Acad. des Sc., pag. 266, 1883.

GRIMAUX-ARNAUD. Annali di Chimica e Farmacologia, 1891, T. XIV, pag. 163 e 295.

DUJARDIN-BEAUMETZ. Dictionnaire de Thérap.

GUARESCHI. *Introduzione allo studio degli alcaloidi,* 1892.

M. GIORGI e F. PAGANO. *Esperienze col chinino grezzo nella cura della febbre malarica.* Policlinico, Sezione pratica, 1903.

ID. *Il solfato di cinconina nelle febbri malariche.* Policlinico, Sezione pratica, 1903.

MARIANI. *Sull'azione antiperiodica degli alcaloidi secondari della chinina.* Atti della Società per gli studi della malaria. Vol. V, 1904.

B. DUPUY. *Alcaloïdes.* T. I, Renz. édit., Paris, 1889.

G. POUCHET. *Leçons de Pharmacodynamie.* Troisième série. Doin, édit., Paris, 1902.

S. SILVESTRI. *Sull'azione terapeutica della cinconina e delle chinoidina nella malaria.* Il Policlinico, Sezione pratica, anno XXVI, pag. 594.

V. ASCOLI. *Sulla emoglobinuria da chinino con speciale riguardo alla cura con la cinconina.* Il Policlinico, Sezione pratica, anno XXVI, pag. 1069.

L. ROGERS. *The advantages of intramuscular injections of soluble cinchonine salts in severe malarial infections.* The British Medical Journal, pag. 419, anno 1918.

T. PONTANO. *Nuove vedute sulla terapia specifica delle malattie protozoarie.* Policlinico, Sez. prat., 1918.

A. HEFFTER. Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Zweit Band. Springer edit., Berlin, 1920.

III.

Sulla piastrinosi e piastrinogenesi

per il prof. RINALDO MARCHESINI.

In seguito all'attuale comparsa sul giornale *Haematologica*, vol. II, fasc. III, di un lavoro del prof. Perroncito « sulla derivazione delle piastrine » ed in risposta alle sue affermazioni, mi permetto di fare un raffronto tra le sue esperienze e le mie, che come nota preliminare pubblicai nlla Sezione Pratica del *Policlinico*, 1920, pag. 227, fasc. 8.

Per brevità ed esattezza tolgo dei brani in proposito dall'attuale lavoro del Perroncito.

Egli in un dato punto così scrive:

« Portando in vitro l'esperimento, ho raccolto il sangue dalla vena giagu« lare di animali con canula paraffinata in vaso paraffinato aggiungendo, man « mano il deflusso, il 10 % di citrato sodico da ottenere una concentrazione « del sale nel sangue da 0.50 ad 1 %. Preso di questo una determinata quan« tità la ponevo in un vaso paraffinato, aggiungendovi una soluzione di pi« rodina nella proporzione di 6 centgr. per 100 di sangue. Agitando con bac« chetta paraffinata ne prelevavo una piccola quantità per il conteggio col « metodo Aynaud-Foti e per eseguire preparati colorati col Giemsa.

« Ponevo quindi il recipiente a 38° C., facendo anche gorgogliare lenta« mente l'aria attraverso al sangue durante la sua permanenza nella stufa. « Da 15, 30, 45 minuti e un'ora ed un'ora e mezza prelevavo poche goccie per « l'esame. *Nel sangue così trattato si può notare un aumento del numero delle « piastrine che ha il suo culmine, come nel vivo, a 45 minuti o ad un'ora dopo « l'inizio della esperienza*... Nei preparati nessun fatto si osserva che possa « figurare a sostegno di una derivazione delle piastrine da globuli bianchi e « da globuli rossi...

« Si osservano invece piastrine molto grandi, piastrine allungate a bi« scotto, a cifra d'otto, con le granulazioni riunite in due masse situate ai « due estremi, piastrine piccole con sostanza azzurrofila raccolta in un solo « blocco compatto, situato al centro, *figure per la massima parte già note in « rapporto con la piastrinosi da pirodina*.

« In una seconda serie d'esperienze ho sperimentato su sospensione in pla« sma di sole piastrine. Raccolto e trattato il sangue con citrato sodico e cen« trifugato rimangono sospese le piastrine. Si aspira la sospensione di pia« strine in plasma, si versa in recipiente paraffinato, si aggiunge pirodina, si « agita si fanno preparati. Se ne aspira un centimetro cubo, si versa in una « quantità arbitraria di liquido secondo Foti (citrato sodico, cloruro) a cui si « aggiunge dopo bene agitato un cmc. di una sospensione a proporzione ar« bitraria di globuli rossi in liquido secondo Foti... si ha così una sospen« sione di piastrine e di globuli rossi. Messo in termostato il recipiente, meglio « facendo gorgogliare l'aria nel plasma... si praticano conteggi. Anche qui il « numero delle piastrine, durante la permanenza in termostato della sospen« sione di piastrine in plasma, trattato con pirodina, *aumenta notevolmente* ».

Da ciò il Perroncito deduce: « Da questa serie di esperimenti appare evi-
« dente la conclusione, che le piastrine sono capaci di dar luogo a nuovi ele-
« menti, che ne riproducono i caratteri morfologici e cioè che le piastrine sono
« capaci di riprodursi... ».

Non aggiungo parole su quanto asserisce il Perroncito perchè mi pare che ognuno possa farne deduzione da se, e solo intanto dirò che mi appare meraviglioso e straordinario come, in questo caso, elementi così fortemente e variamente maltrattati, possano ancora avere voglia di riprodursi; per il quale fatto biologico in genere è risaputo che si richiede più di tutto uno stato di quiete.

Veniamo ora alle miei osservazioni in riguardo alla formazione delle piastrine del sangue esposte nel giornale *Il Policlinico* sopra citato.

Io così scrivevo:

« Se ci facciamo a saggiare il sangue a contatto di soluzioni di acido osmico 1 %, di un emostatico, d'estratto acquoso di sanguisuga... o di semplice acqua distillata; soli, o con aggiunta di liquidi coloranti, vedremo anzitutto che, o per modificazione di forma, o per assunzione di gradi diversi di colorazione ci si presenteranno tre varietà di globuli rossi, che già da ora potremo distinguere in forme *labili*, in forme *semilabili*, in forme *stabili*.

« Di *forme labili* sono quelle emazie che, perduta celeremente la parte sarcodica del loro protoplasma sotto forma di granuli, vanno poi man mano rimpiccolendo fino ad assumere la grandezza di una piastrina, e molte però di queste piccole emazie diventano talmente trasparenti da non essere più riconoscibili nelle soluzioni non colorate; e nelle soluzioni colorate, si veggono o ridotte a finissimi granuli o capaci di mettersi ancora in vista assumendo una debole colorazione. Le *emazie semilabili* sono le minori in numero che si riscontrano in tutto il preparato, confuse con la stragrande quantità delle emazie ancora bene conservate. Esse si distinguono rimanendo pure della grandezza normale, per l'aspetto granuloso che assumono nelle soluzioni incolori e per la facile e forte assunzione di colore nelle soluzioni colorate; nel mentre che il resto maggiore delle emazie (*emazi stabili*) rimane incolore.

« Con l'andare del tempo le emazie *semilabili* modificano la loro figura, ingrandendosi alcune per imbibizione o sformandosi e la parte colorabile si rapprende nel globulo in vario modo sotto forma granula filamentosa. Le emazie *stabili* che sono in maggior numero nella goccia di sangue in esame resistono nella loro forma e struttura e si mostrano per lungo tempo refrattarie a qualunque colorazione ».

Scrivevo inoltre:

« Se noi ci facciamo ora ad esaminare le emazie di cavia, il cui sangue sia stato defibrinato alla maniera che si procede per la reazione del Wassermann, e trattandolo con i metodi sopra descritti, noi non vi riscontreremo più l'*emazie labili*, se non in una tenuissima misura, e vi riscontreremo invece le *semilabili* in maggior numero e le *stabili*. Con le soluzioni colorate è che si può ben rilevare che vi è un maggior numero di emazie *semilabili* in confronto del medesimo sangue non defibrinato, e *che queste vanno man mano sempre più aumentando come l'osservazione sullo stesso sangue defibrinato, si vada ripetendo di giorno in giorno successivo; come più il sangue tende ad alterarsi.*

« Queste emazie *semilabili* che facilmente si differenziano perchè assumano fortemente il coloro della soluzione colorata, vanno prendendo in proseguo di tempouna apparenza varia e granulosa fino all'apparire nel loro interno (più o meno rigonfinandosi) una sostanza d'aspetto granulo filamentosa la quale si dispone nell'interno in varie foggie.

Starebbero a dimostrare queste emazie semilabili che l'apparire della sostanza granulo filamentosa sia indizio di una alterazione più lenta e graduale del globulo (emazie semibile) che si avvia così alla distruzione meno rapida cioè di quello che avvenga per l'emazie labili ».

Secondo la mie esperienze adunque risulterebbe che il moltiplicarsi delle piastrine, trovato dal Perroncito, non si debba mettere altro che a carico delle emazie semilabili, le quali in seguito ai vari maltrattamenti a cui il Perroncito, le sottopone, affrettano ad alterarsi rigonfiandosi in parte, ed in parte vadano perdendo la parte sarcodica del protoplasma, mettendo così in evidenza la sostanza filamentosa del protoplasma, che anche essa subendo forte maltrattamento va ad assumere nel gobulo varie foggie che possono similare figure di elementi in scissione, e che in verità non sono che i passaggi più o meno graduali di alterazione che vanno subendo tali emazie, e che andranno ad aumentare, così trasformate, il numero delle piastrine.

Di questo mio lavoro il Perroncito non fa alcun cenno.

Roma, 31 ottobre 1921.

IV.

Sulla derivazione delle piastrine.

Nella Sezione Medica del *Policlinico*, Marchesini pubblica alcune note di critica riguardo al mio ultimo lavoro sulle piastrine, apparso in *Haematologica* (Vol. 2, fasc. 3).

Tali note, la cui genesi, essendo estremamente benevoli, deve essere riferita ad un grossolano (troppo grossolano!) equivoco, non meriterebbero una risposta, se non avessero trovato ospitalità in un giornale quale il *Policlinico*.

In sostanza Marchesini, riproducendo brani del mio lavoro collegati fra loro a modo suo, attaccando fra loro parti di diversi periodi, facendomi dire di una cosa ciò che io dico di tutt'altra, riesce a farmi fare affermazioni che non ho mai fatte e le sottopone alla critica.

Non ho quindi che a rimandare il lettore al testo del mio lavoro e a ciò che vi sta effettivamente scritto, perchè della nota di Marchesini faccia giustizia da sè.

Quanto all'accusa che egli mi fa di non citare le sue ricerche, io non mi sono affatto occupato, nella mia nota, di fare la critica dei lavori che sostengono la derivazione delle piastrine dai globuli rossi, e nei quali si trovano argomenti ben più seri di quelli messi innanzi dal Marchesini.

Prof. ALDO PERRONCITO.

FINE DEL VOLUME XXVIII (*Sezione Medica*).

Roma, 1921 — Tip. Cartiere Centrali. L. POZZI, *resp.*